

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

На правах рукописи
Боровицкий

Боровицкий Владислав Семёнович

**Совершенствование выявления, диагностики и лечения больных
туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных
учреждениях**

14.01.16 – Фтизиатрия

Диссертация
на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук
Синицын Михаил Валерьевич
доктор медицинских наук, доцент
Утенкова Елена Олеговна

Киров – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
1.1. Коинфекция ВИЧ/туберкулез в гражданском здравоохранении	18
1.2. Сочетанная инфекция ВИЧ/туберкулез в пенитенциарной системе	25
1.3. Латентная туберкулезная инфекция и ВИЧ-инфекция	34
1.4. Развитие туберкулеза, выявление, диагностика и особенности течения у больных ВИЧ-инфекцией	36
1.5. Лечение коинфекции ВИЧ/туберкулез	46
1.6. Смертность при коинфекции ВИЧ/туберкулез	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	53
2.1. Дизайн исследования	53
2.2. Статистические методы анализа результатов	55
2.3. Материалы для работы	66
2.4. Методы исследования	78
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В РОССИИ И В УЧРЕЖДЕНИЯХ ФСИН РОССИИ	91
3.1. Заболеваемость, распространенность, смертность у больных туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, а также туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в России и в ФСИН	91
3.2. Регионы РФ с высокой заболеваемостью туберкулезом, ВИЧ- инфекцией и туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в учреждениях ФСИН	98
3.3. Заболеваемость туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в регионах, Федеральных округах РФ и во ФСИН	104
ГЛАВА 4. ВЫЯВЛЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА, СОЧЕТАННОГО С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ЛЕЧЕБНОМ УЧРЕЖДЕНИИ ФСИН	109

4.1. Распространенность латентной туберкулезной инфекции и прогнозирование риска заболевания у лиц, отбывающих наказание в исправительном учреждении ФСИН	109
4.2. Методы выявления и диагностики туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН. Их эффективность в зависимости от групп пациентов	113
4.3. Эффективность клинического метода выявления туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в лечебном учреждении ФСИН	117
4.4. Иммунологические методы диагностики туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН	123
4.5. Выявление точки отсечения по уровню CD ₄ ⁺ лимфоцитов при постановке пробы с АТР у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН	125
4.6. Молекулярно-генетические методы диагностики туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН	128
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ У БОЛЬНЫХ В ЛЕЧЕБНОМ УЧРЕЖДЕНИИ ФСИН	140
5.1. Социально-демографическая характеристика больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез	140
5.2. Клинико-рентгенологические особенности коинфекции ВИЧ/туберкулез у больных в лечебном учреждении ФСИН	144
ГЛАВА 6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ В ЛЕЧЕБНОМ УЧРЕЖДЕНИИ ФСИН.....	179
6.1. Эффективность химиотерапии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией	179
6.2. Нежелательные (побочные) реакции на фоне лечения	189
6.3. Выявление факторов частных коэффициентов эффективного лечения у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН	195
6.4. Количественные факторы, связанные с эффективным лечением у	

больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН.....	201
6.5. Сравнительная эффективность лечения туберкулеза с ВИЧ- инфекцией и без ВИЧ-инфекции в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от вида ЛУ возбудителя	206
6.6. Эффективность лечения туберкулеза с ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня иммуносупрессии в лечебном учреждении ФСИН.....	212
6.7. Эффективность лечения туберкулеза с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от приёма АРВТ	218
6.8. Эффективность лечения впервые выявленного, рецидива, хронического течения туберкулеза с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН	222
6.9. Сравнительная эффективность лечения впервые выявленного туберкулеза с ЛЧ МБТ с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции в лечебном учреждении ФСИН	226
6.10. Сравнительная эффективность лечения впервые выявленного туберкулеза с МЛУ МБТ с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции в лечебном учреждении ФСИН	232
6.11. Влияние приёма противовирусной терапии на качество жизни у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН.....	238
ГЛАВА 7. ВЕРОЯТНОСТЬ ВЫЖИВАЕМОСТИ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СМЕРТНОСТЬ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ВИЧ- ИНФЕКЦИЕЙ В ЛЕЧЕБНОМ УЧРЕЖДЕНИИ ФСИН	242
7.1. Вероятность выживаемости больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН и гражданском противотуберкулезном диспансере	242
7.2. Вероятность выживаемости больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в зависимости от вида лекарственной устойчивости МБТ	244

7.3. Качественные факторы, влияющие на смертность больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН	246
7.4. Выявление факторов частных коэффициентов смертельного исхода у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН.....	250
7.5. Прогнозирование варианта исхода заболевания у больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией при поступлении в стационар ФСИН	260
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	268
ВЫВОДЫ	281
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	283
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	285
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	288
ПРИЛОЖЕНИЕ А	352
ПРИЛОЖЕНИЕ В	357
ПРИЛОЖЕНИЕ С	364
ПРИЛОЖЕНИЕ D	372
ПРИЛОЖЕНИЕ F	377

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в мире продолжает улучшаться, в то же время наблюдается существенный рост и распространение двойной инфекции ВИЧ/туберкулез [Pawlowski A. et al., 2012, Montales M. T. et al., 2015, Narendran G. et al., 2016 WHO, 2020]. За 2019 год заболело туберкулезом около 10 млн. человек, из них 8,2% имели ВИЧ-инфекцию [WHO, 2020]. Также глобальной проблемой является увеличения числа больных, выделяющих МБТ с МЛУ и ЛУ к рифампицину, особенно среди коинфицированных пациентов ВИЧ/туберкулез. Туберкулез на протяжении многих лет остается основной причиной смерти ВИЧ-инфицированного населения [WHO, 2021].

В Российской Федерации основные эпидемиологические показатели по туберкулезу имеют выраженную тенденцию к снижению, однако доля больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез продолжает увеличиваться [Эргешов А. Э. и соавт., 2017]. В 2019 году 24,7% больных впервые выявленным туберкулезом были коинфицированы ВИЧ. Заболеваемость туберкулезом пациентов с ВИЧ-инфекцией среди постоянного населения в 2019 г. составила 1 667,4 на 100 тыс. пациентов, что в 61 раз больше, чем в среднем по России без инфицированных ВИЧ (27,4 на 100 000 населения) [Васильева И.А., 2019, Нечаева О. Б., 2019].

Особую тревогу вызывает тот факт, что больные коинфекцией ВИЧ/туберкулез имеют больший риск смерти, чем ВИЧ-инфицированные без туберкулеза, даже на фоне приёма АРВТ [Siika A. M. et al., 2013]. В 2017 году среди пациентов в РФ, умерших вследствие ВИЧ-инфекции, сочетание с туберкулезом составило 81% [Цыбикова Э. Б. и соавт., 2020].

Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией часто затруднена по причине атипичного течения заболевания [Пантелеев А. М. и соавт., 2016, Васильева И. А. и соавт., 2016, Фролова О. П. и соавт., 2016, Зимина В. Н. и соавт., 2017, Сеницын М. В. и соавт., 2018, Мишин В. Ю. и соавт., 2018]. Задержка установки диагноза туберкулеза при ВИЧ-инфекции приводит к

неадекватному лечению и, как следствие, формированию или усилению ЛУ МБТ, низкой эффективности лечения, увеличению смертности [Борисов С. Е. и соавт., 2013, Dean A. S. et al., 2014, Сеницын М. В. и соавт., 2016, 2020, Васильева И. А. и соавт., 2017].

В настоящее время отмечается концентрация эпидемиологически опасных больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией в МЛС, комплекс пенитенциарных факторов приводит к формированию особого течения коинфекции «туберкулез+ВИЧ», что требует изменения подхода к содержанию и лечению этих больных в условиях социальной изоляции [Пономарев С. Б. и соавт., 2015]. В учреждениях ФСИН России среди больных туберкулезом 32,6% инфицированы ВИЧ. При этом распространённость сочетания ВИЧ/туберкулез составила 755,5 на 100 000 среднесписочной численности [Данные статистического учёта ФСИН, 2020]. В тоже время научные исследования и публикации по теме пенитенциарного туберкулеза носят единичный характер [Коломиец В. М. и соавт., 2020].

Таким образом, несмотря на улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации (включая ФСИН) проблема выявления, диагностики и лечения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в условиях пенитенциарной системы остается весьма актуальной, учитывая, что большинство осуждённых после отбытия наказания возвращаются в гражданский сектор, начинают вести активную жизнь полную контактов со здоровым населением. Имеется необходимость проведения научных исследований, направленных на повышение эффективности оказания специализированной противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией, находящихся в условиях изоляции учреждений пенитенциарной системы.

Степень разработанности темы исследования

Проблеме оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией уделяется достаточно большое внимание, однако проведенные научные исследования по сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции в МЛС РФ малочисленны

[Коломиец В. М. и соавт., 2020]. За рубежом данные исследования более распространены. Они выполнены как в странах с крайне неблагоприятной политической и экономической ситуацией, которые не имеют системного здравоохранения, так и в экономически развитых странах, но в условиях иной системы организации медицинской помощи населению [Walter K. S. et al., 2021, Bohlbro A. S. et al., 2021]. Поэтому их результаты обладают невысокой научно-практической значимостью для России.

Выполненные ранее научно-исследовательские работы не учитывают особенности пенитенциарной медицины со сложной этапной системой медицинской помощи, вертикальным уровнем подчиненности на амбулаторном и стационарном этапах противотуберкулезной службы и связаны в основном с изучением отдельных эпидемиологических или клинических составляющих коинфекции ВИЧ/туберкулез.

При изучении научной литературы и библиографических медицинских баз данных не обнаружено научно-исследовательских работ, позволяющих считать проблему коинфекции ВИЧ/туберкулез решенной, в разрезе пенитенциарных учреждений.

Цель исследования

Повышение эффективности выявления, диагностики, лечения больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией в медицинских учреждениях ФСИН России за счет применения усовершенствованных подходов к проведению медицинской сортировки, определения прогностических критериев результативности лечения больных и рисков наступления летального исхода.

Задачи исследования

1. Изучить эпидемиологические особенности туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в учреждениях ФСИН.
2. Изучить распространенность латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) среди осужденных, неинфицированных ВИЧ, в исправительном учреждении ФСИН.

3. Усовершенствовать методы выявления туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц в учреждениях ФСИН за счёт определения клинических симптомов с наибольшей чувствительностью и специфичностью.
4. Исследовать особенности применения различных методов выявления и диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов в учреждении ФСИН.
5. Выявить особенности течения туберкулеза, локализаций специфического поражения, лекарственной устойчивости МБТ у ВИЧ-инфицированных больных лечебного учреждения ФСИН.
6. Изучить исходы химиотерапии туберкулеза в лечебном учреждении ФСИН, определить факторы, влияющие на ее эффективность, разработать пути улучшения результатов лечения.
7. Определить и изучить факторы, влияющие на выживаемость и летальность больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез в лечебном учреждении ФСИН.

Научная новизна исследования

Впервые выявлены дополнительные клинические признаки с наибольшей чувствительностью и специфичностью для раннего выявления туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, которые актуальны для проведения медицинской сортировки в исправительном учреждении ФСИН.

Впервые получена математическая формула для расчета значимости клинических симптомов для выявления туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией.

Впервые установлена распространенность ЛТИ у осуждённых в исправительном учреждении ФСИН.

Впервые изучены клинические формы, сопутствующая патология, характер внелегочных локализаций, частота и характер бактериовыделения, лекарственной устойчивости возбудителя, вторичные заболевания у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН.

Впервые определены качественные и количественные факторы, влияющие на эффективность лечения и выживаемость больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез в лечебном учреждении ФСИН.

Впервые разработан и применен способ математического моделирования для определения вероятности летального исхода у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при поступлении в стационар ФСИН.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Проведен научный анализ эпидемической ситуации по туберкулёзу, сочетанному с ВИЧ-инфекцией, в уголовно-исполнительной системе России и гражданском секторе (на основе отчётных статистических показателей). Установлена распространенность ЛТИ у осуждённых в исправительном учреждении ФСИН. Доказана возможность использования точных математических методов для определения наиболее значимых клинических составляющих, определяющих своевременное выявление туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, эффективность его лечения, шансов выживания и рисков летального исхода.

Научно-обоснована возможность повышения эффективности выявления и диагностики туберкулеза с учётом особенностей организации медицинской помощи в условиях нахождения больных в учреждениях пенитенциарной системы. Предложены практические рекомендации по совершенствованию специализированной противотуберкулезной помощи контингенту ФСИН, особое внимание уделено предотвращению смертей больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез за счет использования дополнительных клинических признаков при медицинской сортировке больных и выделения пациентов, нуждающихся в активном наблюдении и интенсивном лечении.

Методология и методы исследования

Проведено открытое наблюдательное клинико-эпидемиологическое ретроспективное и проспективное исследование по общепринятым принципам выполнения диссертационной работы.

Предмет исследования: результативность применения усовершенствованных методов выявления, диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, расчеты эффективности лечения, выживаемости и риска смерти. Объект исследования: осуждённые без туберкулеза с различным ВИЧ-статусом, больные туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без, не инфицированные ВИЧ, находящиеся в учреждении пенитенциарной системы и противотуберкулезной организации гражданского сектора здравоохранения.

Тема и актуальность исследования научно обоснованы, поставлена цель и определены задачи работы, для решения которых был использован комплекс методов: эпидемиологический, клинический, аналитический, статистический и математическое моделирование. Статистический анализ проведен с использованием современных методов, принятых в медицинской статистике.

Положения, выносимые на защиту

1. Эпидемиологические показатели по коинфекции ВИЧ/туберкулез в учреждениях ФСИН существенно отличаются от аналогичных в гражданском секторе. Показатель распространенности коинфекции ВИЧ/туберкулез в учреждениях ФСИН превышает данный показатель по РФ в 44 раза (2020 г). Наблюдается устойчивая тенденция к увеличению распространённости коинфекции ВИЧ/туберкулез с темпом прироста показателя (за 2010-2020 гг.) в учреждениях ФСИН в 1,6 раз превышающий общероссийский с увеличением их доли среди больных туберкулезом с 13,3% до 32,6%.

2. Скрининг при медицинской сортировке в учреждениях ФСИН клинических симптомов у больных ВИЧ-инфекцией: слабость, кашель с мокротой, грибковые поражения, гепатомегалия, лимфаденопатия и их сочетание

– позволяет с чувствительностью 94,6% и специфичностью 81,9% заподозрить наличие туберкулеза.

3. Применение методов диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией имеют различную ценность в зависимости от степени нарушения иммунитета. Иммунодиагностику туберкулезной инфекции с использованием кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным целесообразно проводить при уровне CD_4^+ лимфоцитов у больных ВИЧ-инфекцией выше 210 кл/мкл.

4. Клинико-эпидемиологические характеристики туберкулезного процесса на фоне ВИЧ-инфекции у больных из числа контингента ФСИН и лиц гражданского сектора существенно различаются. Коинфицированные больные ВИЧ/туберкулез гражданского сектора имеют более распространенные, деструктивные процессы с бактериовыделением и долей МЛУ МБТ 81,8%. У больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез в лечебном учреждении ФСИН преобладают ограниченные формы туберкулеза с меньшей долей деструкции, бактериовыделения и МЛУ МБТ.

5. На эффективность лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных в учреждениях ФСИН влияет целый ряд клинических и лабораторных признаков. Вероятность неэффективного лечения повышается (отношение шансов): при наличии бактериовыделения в 12,7 раз ($P < 0,0001$), выраженных клинических проявлений в 10,2 раза ($P < 0,0001$), каверны в лёгком в 7,5 раз ($P < 0,0001$), внелёгочных локализаций туберкулёза в 3,4 раз ($P = 0,0002$), МЛУ МБТ в 2,9 раз ($P = 0,0001$). Положительный результат лечения также зависит от выраженности анемии, воспалительных изменений, индекса массы тела и числа CD_4^+ лимфоцитов.

6. Высокий риск смерти больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез определяет длительность ВИЧ-инфекции, наличие вторичных заболеваний и соматическое состояние пациента. Основными клиническими признаками высокого риска смерти больного коинфекцией ВИЧ/туберкулез, выявляемыми во время медицинской сортировки в лечебном учреждении ФСИН, является выраженная

одышка, головная боль и грибковые поражения ЖКТ, достигая вероятности 82,3% при их сочетании. Шанс наступления летального исхода больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез можно оценить по основным показателям клинического анализа периферической крови (сочетанию уровня гемоглобина, числа эритроцитов и СОЭ; числа сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов; числу лейкоцитов).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием адекватных поставленным цели и задачам исследования, методам медицинской математической статистики, а также тщательным анализом и интерпретацией полученных результатов.

Диссертационная работа соответствует плану научно-исследовательских работ (НИР) ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, комплексная тема: «Совершенствование выявления, диагностики и лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных учреждениях» номер государственной регистрации № АААА-А18-118112290099-3 от 22.11.2018 г).

Исследование одобрено локальным комитетом по этике при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении ВПО «Кировский государственный медицинский университет», протокол № 29/2018 от 19 сентября 2018 г.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 24 конгрессах и конференциях (8 - с международным участием), в том числе: на IX съезде фтизиатров (Москва, 2011); на XXI, XXII, XXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2011, 2012, 2013); на Научно-практической конференции по медицинской микологии (XV, XVI Кашкинские чтения) (Санкт-Петербург, 2012, 2013); на межрегиональной научно-практической конференции: Актуальные проблемы общественного здоровья и здравоохранения (Киров, 2014); на межрегиональной научно-практической конференции с международным

участием, посвященной 25-летию юбилею кафедры фтизиатрии Кировской государственной медицинской академии (Киров, 2014); на III конгрессе национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2014); на VIII съезде фтизиатров и пульмонологов Узбекистана (Ташкент, 2015); на окружной научно-практической образовательной конференции «Туберкулез и сочетанные инфекции: профилактика, диагностика, лечение» (Екатеринбург, 2018); на Первом съезде фтизиатров и пульмонологов республики Беларусь «Современные направления развития респираторной медицины и фтизиатрии» (Минск, 2018); на конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья детей с ВИЧ-инфекцией в рамках реализации программы «Десятилетие детства в России» (Санкт-Петербург, 2018); на конференции «III Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции с международным участием» (Санкт-Петербург, 2018); на Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных «Научно-практические аспекты эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» (Москва, 2018); на Российской научно-практической конференции «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2019); на международной научно-практической конференции «Современные технологии диагностики, лечения, профилактики инфекционных и паразитарных болезней» (Бухара, 2019); на международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)» (Душанбе, 2019); на Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2019); на Республиканской конференции с международным участием, посвящённой 110-летию со дня рождения В. А. Бандарина «Физико-химическая биология как основа современной медицины» (Минск, 2019); на VIII Съезде врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, 2019); на II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Безопасность фармакотерапии: NOLI NOCERE!» (Казань, 2019); на международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции» (Санкт-Петербург, 2019); на IV Санкт-

Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием (Санкт-Петербург, 2019).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр внутренних болезней дисциплина «фтизиатрия» и инфекционных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения ВО «Кировский государственный медицинский университет», протокол № 1 от 4 октября 2021 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Представленная работа соответствует шифру и формуле специальности «14.01.16 – Фтизиатрия» - области медицинской науки о туберкулезе как инфекционном заболевании человека и области исследования (согласно паспорту научной специальности):

п.3. Лечение туберкулеза органов дыхания: химиотерапия, патогенетическая терапия, санаторно-курортное лечение, амбулаторная химиотерапия, организационные формы проведения химиотерапии, реабилитационное лечение туберкулеза и его последствий;

п.4. Выявление, эпидемиология и статистика туберкулеза, диспансерное наблюдение за контингентами больных туберкулезом, организация борьбы с туберкулезом. Профилактика, противотуберкулезная вакцинация, химиопрофилактика, санитарная профилактика туберкулеза, лучевая диагностика, туберкулинодиагностика, бактериологическая и молекулярногенетическая диагностика в выявлении туберкулеза, эпидемиология туберкулеза в меняющихся условиях, изучение резервуара туберкулезной инфекции и путей заражения, взаимозаражения туберкулезом человека и животных, новые формы противотуберкулезных мероприятий, диспансерной, стационарной и санаторной работы, статистической отчетности и обработки статистических данных.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы филиала «ТБ» ФКУЗ МСЧ-43 ФСИН РФ, КОГБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» г. Кирова, ГАУЗ Набережно-Челнинская инфекционная больница, Санкт-Петербургский ГУЗ «Противотуберкулезный диспансер №12», ГБУЗ ПК «Клинический фтизиопульмонологический медицинский центр» г. Перми, а также используются в учебном процессе преподавания студентам и последипломном образовании врачей на кафедре внутренних болезней дисциплина «фтизиатрия», на кафедре инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет», на кафедре инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», на кафедре фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера», внедрены в научную деятельность филиала (г. Ижевск) ФКУ НИИ ФСИН России.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в формулировке цели, задач и дизайна исследования. Лично автором проведен поиск и анализ литературы. Осуществлено обследование, лечение больных туберкулезом и последующее динамическое наблюдение. Выполнен анализ клинического материала у осуждённых МЧ №3 ФКУЗ МСЧ-43 ФСИН России, у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией и у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, находящихся на лечении и диспансерном наблюдении в филиале «ТБ» ФКУЗ МСЧ-43 ФСИН России, изучена медицинская документация у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, находившихся на лечении и диспансерном наблюдении в Кировском областном клиническом противотуберкулезном диспансере. Разработаны компьютерные программы, выполнено математическое моделирование и статистическая обработка материала. Автором лично сделаны выводы и разработаны практические рекомендации.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 49 работ, в том числе:

- научных работ, отражающих результаты диссертации – 24, из них:
- в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России – 16 статей,
- в журналах, включенных в международные базы данных (Scopus, WoS) – 8 статей.

Патентов на изобретения – 5.

Программ для ЭВМ – 20.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 381 странице машинописного текста, на русском языке. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинических наблюдений и методов исследования, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, рекомендаций для внедрения в практику и списка литературы, который содержит 581 источник, в том числе 183 отечественный и 398 зарубежных авторов, и приложения. Диссертация иллюстрирована: 164 таблицы (132 в основном тексте и 32 в приложении), 67 рисунков (65 в основном тексте и 2 в приложении), 3 схемы (1 в основном тексте и 2 в приложении) и 5 клинических наблюдений.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Коинфекция ВИЧ/туберкулез в гражданском здравоохранении

Контроль за распространением туберкулеза – глобальная проблема общественного здравоохранения. Туберкулез – основная причина смерти населения планеты, ассоциируется с бедностью и страданиями людей. По мнению ВОЗ: туберкулез – главный убийца ВИЧ-инфицированных пациентов [225,226,297,565].

Несмотря на снижение с 2015 по 2019 годы на 9% числа новых случаев туберкулеза в мире (снижение на 2,3% с 2018-2019 гг.) [297] мы наблюдаем не просто становление, но и колоссальное развитие пандемии двойной инфекции ВИЧ/туберкулез [326,405,532,565]. Число болеющих туберкулезом в мире за 2019 год около 10 млн. человек, из них 8,2% имеют ВИЧ-инфекцию, туберкулез ответственен за каждый десятый случай смерти: 1,4 млн., включая 208 тыс. с ВИЧ-инфекцией [297], в 2020 году 1,3 млн, включая 680 тыс с ВИЧ-инфекцией [298]. При этом число новых случаев лёгочного туберкулеза с ЛУ МБТ к рифампицину увеличилось в мире в 2020 до 71% (2,1/3,0 млн.), после 61% (2,2/3,6 млн.) в 2019 и 50% (1,7/3,4 млн.) в 2018 году [298].

Туберкулез наряду с ВИЧ-инфекцией и новой коронавирусной инфекцией COVID 19 в настоящее время определяет смертность от инфекционных заболеваний в мире [297,298], представляя реальную угрозу для некоторых стран [472], в том числе и в МЛС [230].

ВИЧ/туберкулез - главный общественный вызов здравоохранению в ограниченных по ресурсам и одновременно с высоким уровнем двух опасных болезней в странах Африки и Азии [7,382,499,532], а также Южной Америки [299,414,549]. В Европе свою лепту в распространение коинфекции ВИЧ/туберкулез вносят мигранты [281,483,506]. Заболеваемость туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в группах риска (в том числе МЛС) превышает в 9 и в 5 раз заболеваемость обычного населения [514].

Более половины всех случаев ВИЧ/туберкулез в мире сочетаются с МЛУ МБТ [235, 394]. Распространение коинфекции ВИЧ/туберкулез и туберкулеза с МЛУ основное препятствие в устранении туберкулеза к 2050 году [491].

ВИЧ-инфекция способствует переходу латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) в активный туберкулез. Ежегодно приблизительно у 10% людей, живущих с ВИЧ и имеющих ЛТИ развивается активный туберкулез [326]. ВИЧ-инфицированные имеют риск заболеть выше в 20-30 раз, чем не инфицированные, при этом 1/3 из них погибнет от туберкулеза [574]. Коинфекция ВИЧ/туберкулез наиболее часто встречается у взрослых со средним возрастом 33-45 лет - поражает самое трудоспособное население [572].

Большинство новых случаев туберкулеза в мире регистрируется у ВИЧ-инфицированных: 1,8 млн. в 2018 г. и 3,5 млн. в 2019 г., из них 25% в Индии и 18% в ЮАР [297].

Охват АРВТ при сочетании ВИЧ/туберкулез увеличивается, но недостаточно, так как согласно рекомендациям ВОЗ все ВИЧ-инфицированные с туберкулезом должны получить АРВТ [303,503,567]. Эпидемия новой коронавирусной инфекции негативно повлияла на организацию помощи ВИЧ-инфицированным во всем мире, что может привести даже к понижению охвата АРВТ [297].

Есть мнение, что 3,6 миллионов новых случаев туберкулеза в мире пропускается ежегодно. То есть, они либо не диагностированы, либо о них не сообщено органам общественного здравоохранения и не проводится лечение [576].

Туберкулез с МЛУ МБТ препятствует достижению текущих целей в борьбе с заболеванием [296]. Быстрая молекулярная диагностика должна быть расширена на самом возможном уровне и новые лекарства (бедаквилин и деламамид) должны быть добавлены к текущим режимам лечения, чтобы уменьшить ЛУ МБТ и предотвратить её распространение [402]. Треть случаев ВИЧ/туберкулез требует ускоренного ответа по ЛУ МБТ для адекватной химиотерапии [575].

Цели ВОЗ для 2035 года включают: снижение на 95% в смертности от туберкулеза, на 90% заболеваемости (менее 10 случаев на 100 000 населения) [427,552]. Чтобы этого достичь необходимо уменьшать хронические случаи туберкулеза на 10% в год, начиная с 2015 года. Необходимы: развитие диагностики, более безопасные, легкие, короткие режимы лечения для активного туберкулеза и ЛТИ, эффективные вакцины, чтобы сломать траекторию развития эпидемии туберкулеза после 2025 года. Без новых эффективных инструментов невозможно уменьшить число заболевших на 17% в год, что необходимо для достижения цели [522,569].

Новая коронавирусная инфекция может серьезно нарушить эти планы и даже привести к некоторому ухудшению эпидситуации по туберкулезу.

В России актуальность борьбы с туберкулезом провозглашена в настоящее время на государственном уровне. Создание технологий снижения потерь от социально значимых заболеваний входит в перечень критических технологий Российской Федерации, наряду с ракетно-космическими, компьютерными и другими [110].

Несмотря на снижение заболеваемости и распространённости туберкулеза в РФ, эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции остаётся напряжённой. В перспективе на эпидемиологический процесс будет отрицательно влиять развивающаяся эпидемия ВИЧ-инфекции с ростом числа и доли пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, а также рост доли пациентов с МЛУ МБТ к ПТП [98].

В РФ каждый четвертый (24,7%) впервые выявленный и вставший на учёт пациент с туберкулезом в 2019 году был также инфицирован ВИЧ. Заболеваемость туберкулезом пациентов с ВИЧ-инфекцией среди постоянного населения в 2019 г. составила 1 667,4 на 100 тыс. пациентов, что в 61 раз больше, чем в среднем по России без инфицированных ВИЧ (27,4 на 100 000 населения) [102].

Среди всех умерших в РФ по разным причинам пациентов с туберкулезом, состоявшим на учёте, были инфицированы ВИЧ: 2009 г. – 11,7%; 2017 г. – 37,4%.

Отмечается рост в 3 раза [97,99,100]. В 2017 году среди пациентов в РФ, умерших вследствие ВИЧ-инфекции, сочетание с туберкулезом составило 81% [170]. В 2019 г. умерли от всех причин 19 168 пациента из числа состоящих на противотуберкулезном учете. Из них были инфицированы ВИЧ 7 822 пациента (40,8% от умерших от всех причин) [102].

Стоит отметить, что активные миграционные процессы в России отрицательно влияют на распространение ВИЧ/туберкулез [94], а ВИЧ-инфекция влияет на демографическую ситуацию в РФ [95], так сочетание ВИЧ/туберкулез может уничтожить даже малочисленные народы Севера России [141].

Актуальность сочетания ВИЧ/туберкулез доказывает и внимание государства к этой проблеме: в настоящее время ведётся мониторинг туберкулеза и ВИЧ-инфекции в РФ [97].

Согласно данным статистического учёта на 2017 год (Форма учёта №61) в учреждениях ФСИН России отбывало наказание 12,0% ВИЧ-инфицированных [99]. При этом в 2017 г. из всех ВИЧ-инфицированных в учреждениях ФСИН 13,2% заболели впервые туберкулезом [99]. При этом на конец 2017 г. 15,1% из всех ВИЧ-инфицированных в учреждениях ФСИН страдали любой формой туберкулеза, 4,6% - умерло [99]. По мнению Васильевой И. А. и соавт., туберкулез в настоящее время в МЛС представляет проблему не только в России, но и в странах Европы [149, 152, 154]. Потому что у каждого третьего выявляемого случая туберкулёза в УИС имеется ВИЧ-инфекция [39].

Деятельность медицинской службы в УИС имеет много особенностей по сравнению с гражданским здравоохранением, что вызывает различия между гражданской и пенитенциарной медициной [114].

Заключение в МЛС имеет неблагоприятный эффект для индивидуума, для системы здравоохранения - это огромный плюс: ВИЧ-инфицированные лица с низкой социальной ответственностью находятся под контролем и имеют возможность получать медицинское обслуживание, которое они не получали на свободе [254], пенитенциарная медицина исправляет ошибки гражданской: в

МЛС поступают социально неблагополучные контингенты, практически не контактирующие с гражданской системой здравоохранения [97].

Осуждённые в МЛС имеют особенности психологии, поведения, мировоззрения, низкие навыки гигиены и знаний о распространении инфекционных заболеваний, склонны к малоподвижному образу жизни, живут скученно с высокой плотностью, всё это создает благоприятные условия для распространения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных. Несмотря на положительные изменения: снижение общего числа осуждённых, снижение заболеваемости, смертности стала нарастать другая проблема – туберкулез с МЛУ МБТ и с ШЛУ МБТ. А это требует разработки новых химиопрепаратов, режимов лечения, проведения исследований сочетания ВИЧ/туберкулез так как это актуальная задача не только пенитенциарного, но и гражданского здравоохранения в РФ [124]. Считается, что комплекс пенитенциарных факторов приводит к формированию особого течения коинфекции «туберкулез - ВИЧ» и требует изменения подхода к содержанию и лечению этих больных в условиях социальной изоляции [125].

Достигнутую положительную динамику по туберкулезу в МЛС в настоящее время нельзя оценить, как стабильно устойчивую. Сейчас растет доля больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией, с МЛУ МБТ, достигая среди умерших 77,8% [94], с основной причиной - генерализованный туберкулез с поражением множества органов и систем [86]. МЛС отрицательно влияют на эпидемическую ситуацию по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в РФ [96,101].

Многие работы по коинфекции ВИЧ/туберкулез не касаются пенитенциарной медицины: характеристика больных ВИЧ/туберкулез в стационаре дневного пребывания [165], организация медицинской помощи пациентам с ВИЧ/туберкулез [89], эпидемиологические индикаторы ВИЧ/туберкулез [169], исчерпывающая характеристика проблем выявления сочетания ВИЧ/туберкулез в Приволжском федеральном округе [119], проблема сочетания ВИЧ/туберкулез на территории Сибирского федерального округа [52,118,119], в Забайкальском крае [145], Дальневосточном регионе [175],

динамика сочетания ВИЧ/туберкулез в России и Амурской области за последние десятилетия с их сравнением и анализом [182], система организации противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в РФ [173], обобщение опыта первого применения беквимиона при ВИЧ/туберкулез в гражданском здравоохранении [161], другие работы общего характера по сочетанию ВИЧ/туберкулез [70,131]. Лехляйдер М. В. и соавт. исследовали сравнительный риск заболевания туберкулезом в городских условиях от наличия ВИЧ-инфекции [80].

В большинстве публикаций, посвященных эпидемиологическим аспектам коинфекции ВИЧ/туберкулез в РФ не содержится анализа по учреждениям ФСИН [4,55,61,72,83,116,132,150,176].

Таким образом, несмотря на то, что МЛС приводят к формированию особого течения коинфекции «ВИЧ/туберкулез», исследования которой в РФ на должном уровне в настоящее время не проводятся.

В гражданском здравоохранении у больных прослеживается зависимость и взаимодействие туберкулеза и ВИЧ-инфекции, связь между количеством CD_4^+ лимфоцитов и развитием внелегочной локализации туберкулеза [37]. Выявлено, что костно-суставной туберкулез диагностировался в возрасте 37-38 лет на 4 стадии ВИЧ-инфекции, туберкулез легких выявлялся у 50% с МЛУ МБТ в 11,1%, у 92,6% преобладал туберкулезный спондилит, осложненный натечным абсцессом в 75,9% [25]. Аналогичная работа охватывает сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулеза позвоночника [34,115]. Описаны характерные изменения при туберкулезе глаз и особенности клиники. Но публикаций, связанных с сочетанной патологией туберкулеза глаз у ВИЧ-инфицированных больных немного [38].

В гражданском здравоохранении риск выявления МЛУ МБТ при ВИЧ/туберкулез более высок (OR 2,76), чем без ВИЧ, что свидетельствует о существенной положительной эпидемиологической связи между положительным статусом ВИЧ и МЛУ-ТБ [126]. При этом предположена, учитывая высокую степень кластеризации штаммов МБТ у больных с ВИЧ/туберкулез, интенсивная

передача возбудителя [3]. У 82,1% пациентов с ЛУ туберкулезом доминируют наиболее тяжелые варианты: ШЛУ МБТ (41%), МЛУ МБТ (47%), тогда как на долю МР МБТ и МР МБТ приходилось 3% и 9% соответственно [162].

Есть мнение, что при ведении пациентов с ВИЧ/туберкулез снижение высокой частоты неблагоприятных исходов может быть достигнуто за счет адекватного мониторинга этих пациентов, включающего как вторичную химио-противотуберкулезную профилактику, так и выявление, лечение и профилактику иных коинфекций и своевременное устранение других возможных факторов риска (медицинских и социальных) [157]. Каких именно факторов риска - автор не указывает.

В гражданском здравоохранении в структуре больных ВИЧ/туберкулез преобладают мужчины (73,3%), жители города (76,76%), увеличение удельного веса женщин с 20% до 34,6%, 83,38% в возрасте 21-40 лет. Социальный портрет: среднее (37,94%) или средне-специальное (32,65%) образование и отсутствие постоянной работы (71,32%), 40,88% ранее находились в МЛС, 66,18% заразились ВИЧ-инфекцией при внутривенном введении наркотических препаратов, однако доля полового пути передачи ВИЧ-инфекции выросла с 18,2 до 39,4% [48, 171]. По мнению других авторов, больные ВИЧ/туберкулез: в основном мужчины (73,7%) молодого возраста (25-34 года), городские жители (67,1%), не работающие (80,1%), употребляющие инъекционные наркотики (62,5%), находившиеся в прошлом в учреждениях пенитенциарной системы (38,8%), бактериовыделители МБТ (44,7%), с HCV (47,3%) [52]. Сопоставимые данные: мужчины (67,2%) 31-35 лет (40%), тогда как среди женщин пики пришлись на 26-30 лет (28%) и 36-40 лет (27%) [162].

В гражданском здравоохранении при эпидемиологической оценке факторов риска, способным повлиять на формирование ВИЧ/туберкулез, показано ведущее значение мужского пола, возраст 20-29 и 30-39 лет, социальная дезадаптация, злоупотребление алкоголем и курением, употребление наркотиков и тяжелые сопутствующие заболевания [157]. Существует похожая работа, касающаяся структуры, диагностики, ЛУ МБТ по больным в Пермском крае [85].

При сочетанной коинфекции ВИЧ/туберкулез в гражданских учреждениях отмечается увеличение случаев повторной стойкой утраты трудоспособности [28].

В гражданском противотуберкулезном учреждении на эффективность лечения ВИЧ/туберкулез влияние оказывают наличие кахексии, анемии, поражение почек, активная герпес-вирусная инфекция, токсический гепатит, перерывы лечения [71], низкая приверженность к лечению ВИЧ/туберкулез, приводящая к летальному исходу [87,88], с необходимостью интенсивной терапии [60].

При этом существуют работы по реабилитации инвалидов при ВИЧ/туберкулез в гражданском здравоохранении [27], по реабилитации при туберкулезе в пенитенциарной системе, но без ВИЧ-инфекции [181].

Однако существуют не решённые проблемы в диагностике и лечении туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных. Низкая эффективность лечения ВИЧ/туберкулез в гражданском здравоохранении [172, 180], низкая эффективность и нежелательные явления лечения у больных в Ростовской области [26], лечения МЛУ-туберкулеза с ВИЧ [5]. В другой работе при исследовании эффективности лечения в МЛУ туберкулеза с ШЛУ МБТ в МЛС отмечается неэффективный курс терапии у 47,7%, в гражданском секторе – 24,8%, правда в работе не выделены ВИЧ-инфицированные пациенты [133]. Данные результатов длительного (5-летнего) наблюдения за больными с ВИЧ/туберкулез в гражданском учреждении здравоохранения рассмотрены в [47]. Риск развития туберкулеза у беременных женщин с ВИЧ-инфекцией оценён в [31]. Отмечается, что в гражданском здравоохранении туберкулез с МЛУ МБТ часто сопровождается ВИЧ-инфекцией и представляет проблему для лечения [60,126].

1.2. Сочетанная инфекция ВИЧ/туберкулез в пенитенциарной системе

Отсутствие семьи, низкое социально-экономическое положение и состояние дохода, недостаток образования и связанные с этим трудности в жизни приводят к

совершению противоправных поступков и заключению в МЛС. Низкий уровень гигиены, отсутствие доступа к медицинской помощи – всё это отрицательные результаты воздействия, которые объясняют более высокое поражение сочетанием ВИЧ/туберкулез в пенитенциарных учреждениях [568].

Какие вопросы пенитенциарного здравоохранения решаются учёными в настоящее время? Особенности структуры заболеваний у осуждённых [67], совершенствование профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [4,10,11], экономическая эффективность диагностики ВИЧ-инфекции [130], профилактика ВИЧ-инфекции [178], эпидемическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции [94], исполнение наказаний в виде лишения свободы в отношении ВИЧ-инфицированных [146], эпидемиология инфекционных социально значимых заболеваний [61], эпидемиологическая обстановка в УИС Северо-западного федерального округа [136], особенности лекарственного обеспечения ВИЧ-инфицированных [65], особенности пред- и послеоперационного ведения больных при хирургическом лечении туберкулеза при ВИЧ-инфекции [167], эпидемиологическая ситуация по заболеваемости ВИЧ-инфекцией [2], организация медицинской помощи ВИЧ-инфицированным в пенитенциарной системе Нижегородской области [147], динамика эпидемиологических показателей сочетанной патологии ВИЧ/туберкулез [39], проблемы социально-психологической реабилитации больных с сочетанием ВИЧ/туберкулез [142], противовирусная терапия у ВИЧ-инфицированных заключенных [40], эпидемический процесс вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией [86], туберкулез как причина смерти у ВИЧ-инфицированных [151] эпиднадзор за ВИЧ-инфекцией [62], частные аспекты лечения ВИЧ/туберкулез [43], медицинское обеспечение ВИЧ-инфицированных [8], применение иммуномодуляторов при ВИЧ/туберкулез [74], тестирование на ВИЧ женщин и заболеваемость туберкулезом [137], смертность больных туберкулезом за 7 лет в МЛС Ленинградской области, в том числе ВИЧ/туберкулез [56].

Выявлено, что отсутствует прямая взаимосвязь между ВИЧ-инфекцией и распространённостью ЛУ МБТ в условиях пенитенциарных учреждений Санкт-

Петербурга, то есть вероятность заразиться ЛУ или ЛЧ МБТ у ВИЧ-инфицированных пациентов – одинаковая. При этом распространённость первичной МЛУ МБТ в МЛС Ленинградской области и г. С-Петербурга составляет 44,6%, ШЛУ МБТ – 6,5% [79].

В работах 2009 года установлено, что распространённые и генерализованные формы встречаются чаще при коинфекции ВИЧ/туберкулез. При отсутствии АРВТ летальность заключённых увеличивается в 12 раз [57, 153], краткая работа, посвященная той же тематике [64].

В настоящее время исследованию распространённости, путей контроля инфекционных заболеваний в МЛС (в основном это туберкулез и ВИЧ-инфекция) посвящено много работ, так как за рубежом считают, что это важная задача современного здравоохранения [200,210,227,247,255,282,287,290,321,323, 347,350,364,378,416,425,434,459,470,473,474,482,493,494,528,535,537,546,564].

Особую тревогу вызывает появление туберкулеза с МЛУ и ШЛУ, который усиливает потребность человечества в быстрой, улучшенной диагностике и лечении данной патологии [581]. Распространённость ЛУ туберкулеза в тюрьмах выше, чем у гражданского населения от 3 до 1000 раз [219], а МЛУ МБТ при коинфекции ВИЧ/туберкулез в МЛС определяется у 13% [327].

В настоящее время доказано: лечение заключённых - это высокоэффективная стратегия сокращения бремени ВИЧ, туберкулеза, HCV, а также других заболеваний, передающихся половым путём среди заключенных и общего населения [272]. С этим согласны и предлагают уделять большее внимание ВИЧ-инфицированным из групп риска (заключенные) [185,197,225,226,258,393,512]. Так как распространённость ВИЧ, HBV, HCV, туберкулеза и их сочетания выше в тюрьмах, чем в обычном населении большинства стран мира [320, 436, 455, 471]. Имеются несколько причин для этой ассоциации. Вначале иммуносупрессия от ВИЧ-инфекции предрасполагает к реактивации туберкулеза [219,532] и затем увеличивает риск прогрессирования от инфицирования до болезни [477,532]. Во-вторых, бывшие осужденные с перенесённым туберкулезом, учитывая низкий уровень их социальной ответственности, склонны к рискованному поведению,

способствующему заражению ВИЧ [317]. В-третьих, две болезни объединяет множество социо-демографических и поведенческих факторов риска друг с другом, например, употребление наркотиков. В-четвертых, условия в тюрьмах, например, недостаточная вентиляция и переполнение увеличивают риск передачи туберкулеза. В-пятых, некоторые расовые и этнические группы имеют заболеваемость пропорционально выше, например, чернокожие и испанцы в США, причем значительно от 30 до 40 раз [270] в пределах тюрем [232,233].

Многие исследования доказывают, что заключение в МЛС - важный фактор риска для туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных [354,396]. Однако есть мнение, что распространённость ВИЧ-инфекции в тюрьмах не очень велика. Так в тюрьмах Барселоны (Испания) – из выборки в 3 933 заключенных лишь у 1,2% была диагностирована ВИЧ-инфекция [368]. В Калифорнии (США, 2012 год) среди 17 436 обследованных заключенных у 1% [283]. В тюрьмах Ирана самая высокая распространенность сочетания ВИЧ/туберкулез была в 2002 году – 3,83%, затем, благодаря эффективному контролю стала снижаться [527]. В Украине при исследовании 192 487 заключенных в 2010-2011 годах выяснилось, что 22% ВИЧ-инфицированы [488]. Не стоит забывать про мигрантов в Европу: 3% новых случаев в 2015 году из 10,4 млн. зарегистрировано в Старом Свете, из них примерно четверть с МЛУ МБТ [281].

Систематический обзор Edge С. L. и соавторов по коинфекции ВИЧ/туберкулез у заключенных выявил довольно противоречивые результаты: распространенность данного сочетания варьировалась от 2,4 до 73,1%, с относительным риском для одной болезни, учитывая другую от 2,0 до 10,75. Однако, некоторые исследования, включенные в обзор, не отметили ассоциацию между ВИЧ и туберкулезом [458]. Противоречивость данных подтверждает систематический обзор и мета-анализ [450], рисунок 1.1

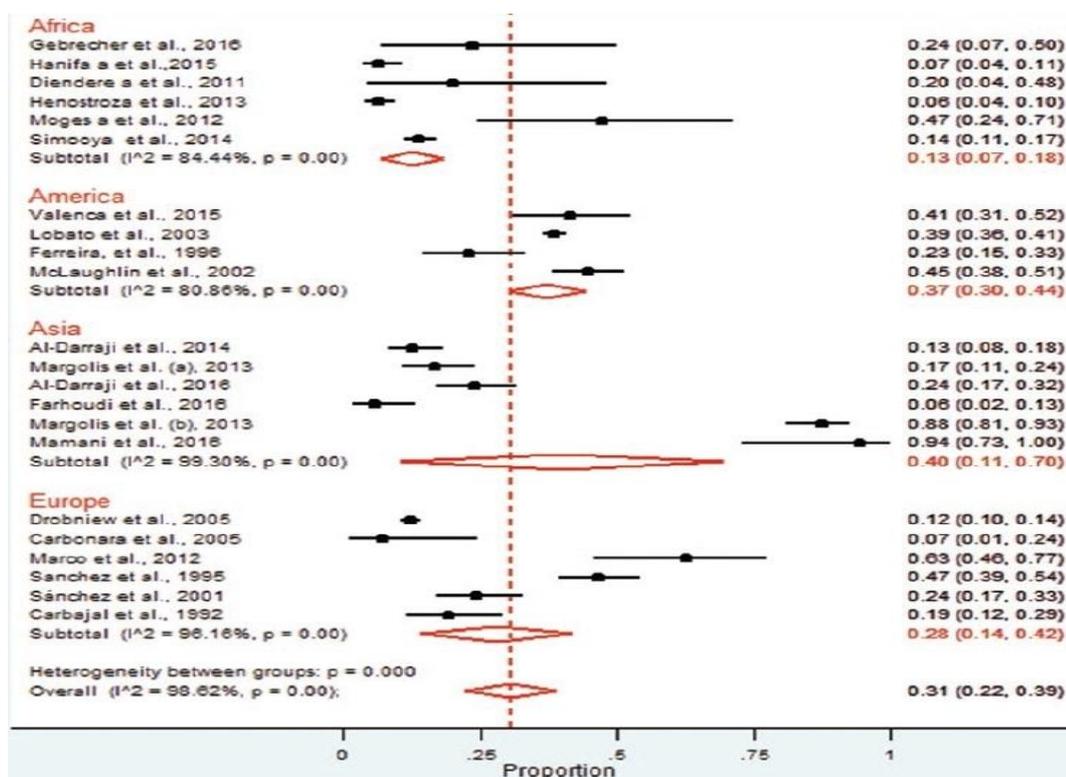


Рисунок 1.1 – Распространённость туберкулеза у ВИЧ-инфицированных в МЛС за рубежом [450]

Необходимо помнить, что сочетание ВИЧ/туберкулез среди заключенных повышает риск не только другим заключенным непосредственно, но также и тюремному персоналу, и контактам бывших заключенных после их освобождения [204, 521]. Риски, связанные с заключением, простираются вне тюремных стен. Многочисленные работы подтвердили увеличение заболеваемости туберкулезом у обычного населения, которое, по крайней мере, частично, связано с контактами в МЛС [505].

Риск и распространенность коинфекции больше среди заключенных, чем в обычном сообществе [184, 502]. Например, Walter K. S. и соавт., констатируют факт, что 11% всех случаев туберкулеза в центральной и южной Америке сконцентрировано в МЛС [504]. В некоторых группах больных ВИЧ-инфекция определяется у 94,4% больных туберкулезом среди них у 3,9% заключенных [237].

Средняя распространённость ВИЧ в тюрьмах по двадцати странам варьируется: от 0% - Сомали до 18,0% в Ливии [309, 322]. Точные данные по сочетанию ВИЧ/туберкулез в тюрьмах многих стран в настоящее время скудны и

ненадежны [186,543]. Известно, что распространённость коинфекции в зарубежной тюремной популяции составляет: от 0% в Великобритании [312,548] до 6,7% в Испании [401]. При этом распространённость ВИЧ при туберкулезе в зарубежной тюремной популяции составляет: от 0% в Бразилии до 73,1% в Эфиопии [184,224,234,240,261,265,271,279,301,311,316,323,344,359,376,379,395,412, 447, 448, 451, 463, 480, 486, 505, 507, 523, 539, 540, 542,544,548]. Распространенность туберкулеза у ВИЧ-инфицированных составляет: от 6,4 в Замбии до 63,2% в Испании [198,232,260,320,401,452,454,502,505,536]. В тюрьмах некоторых африканских стран распространённость ВИЧ-инфекции достигает более чем 50% всех случаев туберкулеза [265,395,448,544].

Заключенные, живущие с ВИЧ и употребляющие наркотики имеют риск заболеть туберкулезом в 2-6 раз выше, чем не наркоманы, к тому же первые бывают одновременно инфицированы вирусом гепатита В и С. Учитывая, что риск заболеть туберкулезом в тюрьме в 23 раза выше, чем для обычного населения, у наркоманов он увеличивается в десятки раз [534].

Степень ассоциации или распространённость коинфекции в зарубежной тюремной популяции составляет: в Мексике - 7,7 случаев на 100 человеко-лет [229], в США ОШ 3,07 для ВИЧ/туберкулез [359], в Бразилии – ВИЧ/ туберкулез $p \leq 0,0001$ [447], по другим данным ОШ 1,57 для ВИЧ/туберкулез [451], в Камеруне – ВИЧ/туберкулез: для $p=0,83$ новые случаи, $p=0,003$ длительное течение [412], в Бразилии - ВИЧ(+)+ЛТИ, $p=0,362$ [279], в ЮАР - ВИЧ(+) и не выявленный туберкулез, ОШ 2,0 [316], в Замбии – ВИЧ/туберкулез, ОШ 2,4 [261], в ЮАР – ВИЧ/туберкулез, ОШ 4,4 [265], в Иране – различие коинфекции в сравнении с общей популяцией $p=0,025$ [184], в Испании - текущее заключение и туберкулез+ВИЧ(-) ОШ 6,3, предыдущее заключение, туберкулез и ВИЧ(+) ОШ 13,0 [507], в Кении - туберкулез и ВИЧ(+), ОШ 10,75 [206], в Малайзии - туберкулез и ВИЧ(+), ОШ 1,82 [452], в Испании - туберкулез и ВИЧ(+), ОШ 4,07 [344], в Нигерии - у 24% ВИЧ(+) с положительной пробой Манту развился туберкулез, в сравнении с 13,8% ВИЧ(-) [240].

Некоторые авторы считают, что не существует взаимной ассоциации между туберкулезом и ВИЧ в тюрьмах [261,265,279], другие напротив: сообщают о высоком относительном риске коинфекции в пределах от 2,0 до 10,75 [206,315,316].

В США способствуют передаче ВИЧ в тюрьме при свидании с партерами, женщины негроидной расы, употребляющие наркотики, би/гомосексуальной ориентации [433]. Не только негры, но и испаноговорящие (мексиканцы и др.) дают постепенный рост туберкулеза в американских тюрьмах до 8,4% в 2014. В течение 2003-2014 годов 19% заключенных с туберкулезом были испаноговорящими мигрантами [530].

Одновременно, например, в Казахстане, туберкулез с МЛУ МБТ достигает 45,1% всех впервые выявленных случаев [495]. А заболеваемость туберкулезом в Эфиопии 458,1 на 100 000 [445].

Попутно выявляются сопутствующие заболевания: HBsAg у 4,4%, анти-НСV у 22,8%, ВИЧ у 3,8%, сифилис у 2,1%, ЛТИ у 17,2% заключённых [220], у женщин НСV у 49,7%, сифилис у 19,2%, ВИЧ у 10,3% и HBV у 6,2%. Причем только 46,5% ВИЧ-инфицированных знали о своём диагнозе [350]. В тюрьмах Бразилии распространённость НСV - 2,4-4,7%, сочетания туберкулеза и НСV – 15,5% [437, 485]. В тюрьме г. Guanajuato (Мексика) распространённость ВИЧ, сифилиса, HBV и НСV составляет: 0,6%, 0,7%, 0,4% и 4,8% соответственно [229]. В тюрьмах Хорватии распространённость ВИЧ низкая (0,2% - Rijeka, 0,2% - Zagreb, 0,3% - Split), однако отмечается эпидемия НСV: распространённость антител значительна (29,1% - Rijeka, 31,5% - Zagreb, 38,3% - Split) [318]. В тюрьме штата Wisconsin (США) распространённость антител к НСV у заключенных составляет 12,5% [423]. В тюрьмах Перу распространённость туберкулеза – 2510 [315], Эквадора – 3947 (в 123 раза выше обычного населения страны) [241], в тюрьмах ЮАР – 2653 на 100 тыс. [440], в сравнении: в Германии в 2002 году 0,1% [392].

При исследовании в тюрьмах Валенсии (Испания): ВИЧ-инфекция у 34,1%, НСV - 14,7%, наркомания - 10,3%, пневмония - 8,6%, туберкулез - 7,5% [190].

При исследовании в одной из тюрем Эфиопии обнаружилось, что 3,4% болели туберкулезом, у 2,5% ВИЧ и 1,13% имели ВИЧ/туберкулез [295]. Среди заключённых тюрьмы в Abidjan, Кот-д-Ивуар распространённость ВИЧ - 3,1% в целом и 9,6% среди больных туберкулезом [446]. В тюрьмах Буркино-Фасо (Ouagadougou) распространённость ВИЧ-инфекции, HBs-антигена и RW: 5%, 27,3% и 5,7% соответственно, у 1,3% - легочный туберкулез [439].

Украина 2008 год, 81,3% - ВИЧ (-), 17,7% - ВИЧ (+) [271]. Там же, обнаружение МБТ микроскопически в мокроте и ВИЧ-инфекция у 20,9% [323]. Нигерия 2009 год, в 4,2% случаев туберкулеза больные были инфицированы ВИЧ [539]. Бразилия 2009 год, у 2,5% диагностирован активный туберкулез и распространённость ЛТИ 61,5% [376]. Кения 2010 год, выделены факторы риска для туберкулеза, наличие ВИЧ (+) - увеличение в 10,75 раз, контакт с больным легочным туберкулезом увеличение риска в 6,68 раз [206]. Нигерия 2010 год, у 0,6% ВИЧ/туберкулез, у 14,9% ЛТИ и ВИЧ (+), у 24% с положительной пробой Манту развился активный туберкулез [240].

Камерун 2011 год, у 10% заключённых с выявленным лёгочным туберкулезом был ВИЧ (+), в 15,1% случаях лёгочного туберкулеза был ВИЧ (+) [412]. Колумбия 2012 год, обнаружено два случая ВИЧ/туберкулез [542]. Эфиопия 2012 год, 3,6% имели сочетание ВИЧ/туберкулез [448]. Мексика 2012 год, 16,3% заключённых с ВИЧ (+) заболели туберкулезом 12,2% легочной формой [229]. ЮАР 2012 год, у 46,6% заключённых обнаружен легочный туберкулез и у 9,5% внелёгочный туберкулез [260]. Испания 2012 год, распространённость ВИЧ 10,8%(42), из которых 63,2% страдали коинфекцией ВИЧ/туберкулез [401]. Бразилия 2013 год, В итоге: распространённость 0,4% [548]. Бразилия 2013 год, установлено: ВИЧ(+) достоверно не связан с ЛТИ (отношение распространённости 0,40) [279].

Колумбия 2013 год, у 4,2% туберкулез с ВИЧ-инфекцией [311]. Малайзия 2013 год, установлено: реакция на пробу Манту понижаются у ВИЧ (+), но распространённость симптомов туберкулеза ниже у лиц без ВИЧ(+) (16,9% у ВИЧ(+) и 10,1% у ВИЧ(-) [452]. Малайзия 2013 год, распространённость

активного туберкулеза - 16,7% заключенных (в 165 раз выше, чем у населения Малайзии), при этом 12% с ВИЧ(+) имели не выявленный активный туберкулез [502]. Есть данные (Малайзии), что коинфекция ВИЧ/туберкулез составляет 7,7% [204]. ЮАР 2013 год, у 54% больных туберкулезом заключенных ВИЧ(+) [395].

Замбия 2013 год, обнаружены МБТ при ВИЧ(+) у 35,7%; у 45,8% при аресте, у 50% при освобождении, при этом число больных туберкулезом с ВИЧ(+) составляло - 24,6% [505]. ЮАР 2014 год, у 25,3% пролеченных заключенных с туберкулезом был ВИЧ(+), положительный ВИЧ статус был независимо связан с не выявленным туберкулезом [316]. Таджикистан, 2014 год, у 33,3% заключенных с ВИЧ-инфекцией был туберкулез, по сравнению с 4,2% без ВИЧ [454]. Уганда 2014 год, у 57,1% заключенных с туберкулезом ВИЧ(+) и 40,9% ВИЧ(-) [544].

Великобритания 2014 год, ни одного заключенного с коинфекцией (65 с ЛТИ) не обнаружено [312]. Замбия 2014 год, у 4,2% был выявлен туберкулез из которых 43,6% имели ВИЧ(+), ОШ 2,4 для обнаружения туберкулеза с ВИЧ(+) [261]. Иран 2014 год, выявлено 2,4% заключенных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез, по сравнению 1,3% общего населения [184]. Бразилия 2015 год, у 18% заключенных с туберкулезом ВИЧ(+) [451]. Колумбия 2015 год, коинфекция ВИЧ/туберкулез у 12,4% заключенных [301]. ЮАР 2015 год, у 58% заключенных с туберкулезом ВИЧ(+), 27% с ВИЧ (-), 15% с неизвестным ВИЧ статусом. Сделан вывод: при ВИЧ(+) увеличивается риск развития туберкулеза (ОШ 4,2) [265].

Замбия 2015 год, распространенность ВИЧ 37% у заключенных с бактериологическим подтверждением туберкулеза и у 37% с клинически диагностированным туберкулезом [486]. Кот-д'Ивуар 2017 год, распространенность ВИЧ 3,1% в целом, и 9,6% среди больных туберкулезом [446]. Эфиопия 2017 год, распространенность ВИЧ 2,6% и 1,13% коинфекция ВИЧ/туберкулез [295]. Иран 2018 год, распространенность коинфекция ВИЧ/туберкулез 0,13%, только туберкулез 6,5% [449,474]. Индия 2019 год, обнаружены МБТ у 1,9%, ВИЧ (+) – 16,5%, сочетание у 0,4% [348]. Пакистан 2019

год, обнаружено бактериовыделение у 2%, ВИЧ (+) – 4%, у 5,7% коинфекция ВИЧ/туберкулез [453].

Как следует из выше изложенного, некоторые данные по взаимовлиянию туберкулеза и ВИЧ-инфекции отсутствуют, другие противоречивы или ненадёжны. Данные по распространённости сочетания туберкулеза с ВИЧ-инфекцией в пенитенциарной системе по многим странам нам не известны или известны по отдельным исправительным учреждениям, а имеющиеся говорят о различной степени поражения данной патологией заключённых в МЛС достигая 73,1% (распространённость ВИЧ-инфекции при туберкулезе в Эфиопии).

1.3. Латентная туберкулезная инфекция и ВИЧ-инфекция

Люди с ЛТИ служат плацдармом для будущих случаев активного туберкулеза [252]. Считается, что до 25% населения планеты имеют ЛТИ [300], в других источниках распространённость ЛТИ – 34,3%, и не зависит от ВИЧ-статуса. Выявлена связь ЛТИ с возрастом, мужским полом, семейным положением и социальным статусом [444], с возрастом, полом, национальностью, наличием диабета, гипертонии, курением, ВИЧ-статусом, ИМТ, липидным профилем и уровнем CD₄⁺ лимфоцитов [333].

При оценке, эффективности туберкулинового кожного теста (Манту) и квантиферонового (QuantiFERON-TB Gold In-Tube) для диагностики ЛТИ при ВИЧ-инфекции стало известно, что последний более чувствителен, а полезность пробы Манту в настоящее время подвергнута сомнениям [349, 500]. Есть противоположное мнение: чувствительность и специфичность квантиферонового теста - 69% и 76%, а пробы Манту - 89% и 87% соответственно [337], согласны с тем, что тесты сопоставимы [300]. Рекомендуют проводить квантифероновый тест всем ВИЧ-положительным пациентам с отрицательной пробой Манту для выявления ЛТИ [555, 561] или гепарин-закрепленный гемагглютинин, как биомаркер для различия ЛТИ и активного туберкулеза [365].

В тюрьмах Барселоны (Испания) выявлено 53,3% инфицированных МБТ [233], в тайландских тюрьмах – 46,5% (проба Манту или квантифероновый тест) [443], в малазийских тюрьмах – 87,6% и значительно ниже положительные результаты пробы Манту среди ВИЧ-инфицированных, чем без ВИЧ-инфекции (83,6% против 91,5%) [452].

В Малайзии заболеваемость туберкулезом 138 на 100 000 человек, данные по заболеваемости в тюрьмах не существуют. Туберкулиновый тест положительный у 88,8%, 84,7% среди ВИЧ (+) и 92,5% среди ВИЧ (-) [203]. Есть мнение, что в тюрьмах Малайзии распространенность туберкулеза высока, особенно у ВИЧ-инфицированных, а более чем 80% заключенных и тюремного персонала скрыто инфицированы [251, 435]. В тюрьме Куала-Лумпур (Малайзия) среди ВИЧ-инфицированных был туберкулез у 13,1% и ЛТИ у 81,2% [308].

В Иране положительная проба Манту была выявлена у 62,6% заключенных [438]. В Испании – 53,3% [442]. Распространенность скрытого туберкулеза в МЛС в Бразилии составляет 8,6-49%, активного туберкулеза – 0,4% [196,279,441].

Считается, что наиболее выгодный по соотношению стоимость-эффективность квантифероновый тест (и его аналоги). Соотношение стоимость-эффективность не чувствительна к проведенной ранее прививки БЦЖ, наличию латентной туберкулезной инфекции, перенесенного в прошлом активного туберкулеза, ВИЧ-инфекции и МЛУ-туберкулеза [362]. К тому же стоимость обнаружения случая ЛТИ в тюрьме почти три раза выше для туберкулинового теста, чем для квантиферонового (QuantiFERON Gold In-tube) - 1247\$ и 460\$ [257]. В Канаде у заключенных распространенность положительной пробы составила 77,6% [314].

Таким образом, ЛТИ широко распространена в тюремной популяции, включая инфицированных ВИЧ.

1.4. Развитие туберкулеза, выявление, диагностика и особенности течения у больных ВИЧ-инфекцией

Туберкулез - результат взаимодействия между бактериальной вирулентностью и устойчивостью организма [328,422,571]. Инфекция начинается через ингаляцию аэрозоля, содержащего приблизительно от 1 до 200 микобактерий от больного с активным туберкулезом лёгких [253]. МБТ быстро фагоцитируются макрофагами в альвеолах. Это вызывает каскад воспалительных реакций, сопровождаемый развитием гранулемы. Кроме того, клеточно-опосредованный иммунитет через активацию CD_4^+ лимфоцитов также важен в предотвращении ускорения туберкулеза и его последующей реактивации [253,328,481,484,532].

Прогрессирование ВИЧ-инфекции - результат комбинации истощения пула CD_4^+ лимфоцитов и хроническое состояние иммунной инактивации. Снижение CD_4^+ лимфоцитов и ухудшение деятельности макрофагов при ВИЧ-инфекции кончается понижением регуляции иммунных реакций организма к инфекционным болезням, например, микобактериозам (в том числе туберкулез). МБТ содержатся в пределах гранулем. Однако их разрушение ведет к размножению МБТ и системному распространению во многих органах организма человека [328,292,532]. МБТ имеют отрицательное воздействие на иммунные реакции организма активизируя Т-лимфоциты, функция которых в том числе, уничтожение ВИЧ. Известно, что МБТ увеличивают размножение ВИЧ, усиливая экспрессию рецепторов (например, CXCR4), которые способствуют росту количества вирусных частиц [328,481]. Иммунная реакция ответственна за силу туберкулезной инфекции при сочетании с ВИЧ и ответственна за милиарные и внелёгочные проявления заболевания и связанные с этим диагностические сложности [328,532]. Увеличение производства ВИЧ-1 доказано в месте локализации туберкулезной инфекции [403].

МБТ нарушает альвеолярный эпителий в течение первой стадии внелёгочного распространения. Молекулярные механизмы этого процесса в

настоящее время известны. Например, закрепление гепарина гемагглютинин-адгезином облегчает МБТ связь с сульфатированными глюконыюгатами на эпителиоцитах. Два белка гена МБТ RD1: ESAT-6 и CFP-10 связаны с лизисом клеток и внелёгочным микобактериальным распространением [363]. Движение МБТ к региональным лимфатическим узлам необходимо для развития защитной Т-клеточной опосредованной иммунной реакции и является первым внелёгочным местообитанием после перемещения МБТ. МБТ, впоследствии распространяются через кровотоки и лимфатические сосуды, что ведёт к развитию внелёгочного туберкулеза. Гранулемы в легком у пациентов при коинфекции ВИЧ/туберкулез выделяют более низкие уровни *in situ* фактора некроза опухоли [380]. Сложные взаимодействия, которые имеют место между Т-лимфоцитами организма, производством цитокинов и Th1-рецепторов, предрасполагают к внелёгочным инфекционным заболеваниям при коинфекции ВИЧ/туберкулез [216,231].

Не решённой на настоящее время является и проблема генерализации туберкулеза при ВИЧ-инфекции [66]. Считается, что генерализованный туберкулез является маркером ВИЧ-инфекции [44]. Есть данные, что все больные коинфекцией ВИЧ/туберкулез в гражданском здравоохранении умирают вследствие развития острого милиарного туберкулеза с множественным поражением внутренних органов, при этом туберкулез печени наблюдался в 76,0 % случаев [143].

При сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции преобладают генерализованные формы заболевания с нетипичной микроскопической картиной с выраженными некротическими изменениями, обилием возбудителя в данных очагах, отсутствием эпителиоидных и гигантских клеток. Отмечено укрупнение очагов казеозного некроза, вал клеток воспалительного инфильтрата был меньше, чем в группе без ВИЧ-инфекции [32]. Это также отмечено Цинзерлингом А. А.[168], Зюзя и соавт.[46], Быхаловым Л. С. и соавт.[129] с описанием морфологической картины [9,77].

Несмотря на то, что существуют определённые особенности диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных [82], в гражданском здравоохранении в

настоящее время отсутствует простая и точная лабораторная проба или исследование для диагностики туберкулеза [417]. А задержка установки диагноза туберкулеза при ВИЧ-инфекции приводит к неадекватному лечению и как следствие – формированию МЛУ МБТ и увеличению смертности [319]. Отмечается связь между активным туберкулезом и уровнем CD_4^+ лимфоцитов ниже 200 кл/мкл [288,510] или при уровне ниже 350 кл/мкл [396]. В гражданском здравоохранении возможен скрининг туберкулеза при коинфекции ВИЧ/туберкулез [69,164], возможна иммунодиагностика туберкулеза при ВИЧ [53] с помощью туберкулинодиагностики [122]. Предлагаются дифференцировано использовать иммунологические тесты нового поколения: АТР («Диаскинтест») только при уровне CD_4^+ лимфоцитов более 350 кл/мкл, менее только IGRA-тесты [59].

В МЛС проведение ФГ скрининга 2 раза в год позволяет выявить туберкулез только у 55,0% больных ВИЧ-инфекцией, а среди пациентов с числом CD_4^+ лимфоцитов < 200 кл/мкл - лишь у 45,5%. Проведение плановой ФГ 2 раза в год в МЛС недостаточно для выявления туберкулеза при ВИЧ(+) [182]. Аналогично на ФГ туберкулёз при ВИЧ-инфекции выявлен у 73% пациентов, а у остальных - при активном обращении с жалобами, при этом у 45% больных туберкулёз сочетался с ВИЧ-инфекцией. У 90,6% ВИЧ(-) заключённых и лишь у 51,5% с ВИЧ-инфекцией туберкулёз выявлен при профосмотре [36]. Вариабельность клинических проявлений коинфекции ВИЧ/туберкулез – причина трудностей при установке диагноза [92, 243, 400, 478]. Среднее время между выявлением ВИЧ и развитием туберкулеза у социально дезадаптированных групп населения составляет 4,3 года, а период с появления симптомов туберкулеза до установления диагноза от месяца до трёх лет [41]. Считается, что когда уделяется большое внимание рентгенологическому скринингу осуждённых и подозреваемых, то, из-за атипичного течения туберкулеза при ВИЧ-инфекции, это приводит к частым ошибкам, неэффективному лечению и формированию МЛУ МБТ [140].

В гражданском здравоохранении при трудностях в диагностике у больных с ВИЧ-инфекцией сочетания ВИЧ/туберкулез с изменениями в грудной клетке неясной этиологии предлагается проводить диагностические хирургические вмешательства. Так, например, диагноз туберкулеза был установлен у 70,5% больных, нетуберкулезная этиология заболевания выявлена у 29,5% [51,113]. Улучшение организации сбора мокроты может существенно повысить (не менее чем на 20%) частоту выявления МБТ у больных легочным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, что имеет важное значение в быстрой диагностике заболевания и назначении адекватной терапии, учитывая, что среди больных сочетанной инфекцией у 1/2 (52,8%) МЛУ МБТ [120].

Есть мнение, что возраст 26-35, 36-55 и 56-84 года, отрицательная микроскопия мазка мокроты и культурального исследования, обнаружение при рентгенологическом исследовании сопутствующей патологии, внелегочная локализация с сочетанными клиническими формами и алкоголизм – эти признаки характерны для сочетания ВИЧ/туберкулез в тюрьмах [264]. Выявлены и другие факторы риска по туберкулезу для ВИЧ-инфицированных: госпитализация в стационар, не получающих АРВТ, уровень CD₄⁺лимфоцитов менее 200 кл/мкл, возраст до 15 лет, беременность, пребывание в тюрьме [188], мужской пол, отсутствие брака, алкоголизм, уровень CD₄⁺лимфоцитов менее 200 кл/мкл, анемия [313]. В сравнении с факторами риска для туберкулеза в МЛС: пропуск плановой ФГ, женский пол, ВИЧ-инфекция, наркомания, более чем 5 контактов с больным [541].

В гражданском здравоохранении средний интервал между лабораторной диагностикой ВИЧ с уточнением уровня CD₄⁺лимфоцитов и получением результатов мокроты составляет 8 дней и 16 дней соответственно [201]. Массовый скрининг на туберкулез с использованием рентгенологических методов, туберкулинодиагностики и анкетирования не уменьшает риск болезни через 1 год после скрининга [342]. В настоящее время микроскопия мокроты и выделение культуры МБТ в жидкой среде с последующим посевом культуры МБТ на ЛУ рекомендуется как стандартный метод для диагностики активного туберкулеза [222,397,420,529], в 1/3 случаев возникают трудности при диагностике

туберкулеза [550]. При внелёгочном туберкулезе микроскопия мокроты обладает низкой чувствительностью [469], однако, рост *in vitro* чувствителен и медленен [259], и требуются недели, чтобы идентифицировать МБТ. Массовая спектрометрия с помощью ионизации и лазерной десорбции и амплификация нуклеиновых кислот значительно ускоряют идентификацию положительных культур МБТ [338,390,460].

Доказано, что независимо от продолжительности кашля пациент с ВИЧ-инфекцией должен быть проверен на наличие у него туберкулеза [207, 263]. Клинически выяснилось, что лучше для диагностики это комбинация симптомов: лихорадка и кашель [207], а при отсутствии бактериовыделения в мокроте кашель, потеря веса, лихорадка, отсутствие или снижение аппетита, изменения на рентгенограмме грудной клетки и положительная туберкулиновая проба дают возможность заподозрить туберкулез с чувствительностью 81,2%, специфичностью 78% [557].

Симптоматика при коинфекции ВИЧ/туберкулез довольно изменчива: у 46,84% поражение лёгких, 44,23% - туберкулез лёгких, 11,53% - плеврит, 5,76% страдали пневмоцистной пневмонией. При этом у 24,32% - неврологические поражения: у 29,62% - цереброваскулярное заболевание (инсульт), у 18,51% - криптококковый менингит, у 14,81% - туберкулезный менингит, у 3,7% прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия; 38,7% имели острый гастроэнтерит, 19,35% - ротовой кандидоз, у 25% общий эпилептический тонико-клонический приступ в анамнезе и 21,87% страдали гипертермией неизвестной природы, у 18,75% диагностирован сепсис, у 18,75% возникла острая почечная недостаточность, у 94,11% была анемия [421]. Кашель встречается у 67% [327], 68% мужчин и 69% женщин [329], похудание у 82%, снижение аппетита – 82%, лихорадка - 69% мужчин и 72% женщин [329].

Так при исследовании рентгенограмм грудной клетки у ВИЧ-инфицированных пациентов 82,1% имели нормальные рентгенограммы, 12,3% - легочный туберкулез, 2,8% - бронхопневмония и 2,8% - долевая пневмония. Большинство больных без изменений на рентгенограмме имели уровень

CD₄⁺лимфоцитов <100 кл/мкл, в то время как приблизительно половина пациентов с легочным туберкулезом имели уровень CD₄⁺лимфоцитов > 350 кл/мкл [239].

Есть мнение, что МБТ в мокроте при туберкулезе обнаруживаются у 84% при отсутствии ВИЧ-инфекции и у 52% пациентов при ВИЧ-инфицировании [217].

Предложено использовать анти- α -кристаллин для выявления активного туберкулеза [267], CD₁₄⁺, SEPP1, PGLYRP2, PFN1, VASN, CPN2, TAGLN2, IGFBP6 у ВИЧ-инфицированных пациентов [195], тест индукции белка γ -интерферона-10 [513], обнаружение микро-РНК МБТ в крови [242], дыхательный уреазный тест [381], обнаружение LAM-антигена (липоарабиноманнана) в моче [276,373,558].

Для прогноза заболевания используют: sCD₁₄, интерлейкин-6, интерлейкин-8, CRP и гиалуроновая кислота, поверхностные маркеры активации Т-клеток: CD₃₈⁺, HLA-DR - независимо предсказывают прогрессирование ВИЧ-инфекции при туберкулезе с последующим летальным исходом [369].

Диагностика с использованием системы Xpert MTB/RIF имеет в настоящее время большое значение для установления диагноза туберкулеза у ВИЧ(+) пациентов [222,293,371,411,562,577], особенно в МЛС [580] учитывая быстроту исследования, высокую чувствительность и специфичность [221], в том числе для диагностики внелёгочного туберкулеза [579]. Данный вид исследования рекомендован для установления диагноза легочного туберкулеза ВОЗ [566]. Результаты мета-анализа свидетельствуют, что использование системы Xpert MTB/RIF позволяет выявить клинически скрытое заболевание с чувствительностью 81-100% и специфичностью 94-100% [578]. Похожие системы, включая MTBDRPLUS и LightCycler Mycobacterium демонстрировали специфичность более чем 97%, но уменьшенную на 6% чувствительность при сравнении с Xpert MTB/RIF при коинфекции ВИЧ/туберкулез [248,556].

Косвенные методы иногда помогают с диагнозом внелёгочного туберкулеза: присутствие гранулематозного воспаления с или без казеоза на

гистопатологии [464]. Исследование аденозин-деаминазы (ADA - adenosine deaminase) [187]. Предлагается проводить для верификации диагноза цитологическое исследование при аспирации лёгочной материала [461].

Поражение лимфатических узлов при ВИЧ-инфекции встречается часто и достигает, по некоторым данным, 11,7% случаев [336] - 53,6% [406].

Туберкулез может быть маской любой болезни, но рентгенологическое исследование, учитывая его доступность, обеспечивает очень важную роль в диагностике и лечении туберкулеза [223]. Рентгенологические изменения в лёгких при коинфекции ВИЧ/туберкулез обнаруживаются в 48% случаях [327].

По мнению Kouassi B. et al., коинфекция ВИЧ/туберкулез имеет атипичное клиническое, рентгенологическое и микробиологическое течение. Так у пациентов преобладала лихорадка 93% и потеря веса 62,7%. Полости распада в лёгких 59,3%, инфильтрация лёгочной ткани 38,7% и расположение поражения в верхушке легкого 72% были более характерны для больных с уровнем CD_4^+ лимфоцитов более 350 кл/мкл. Напротив, поражение средостения в виде увеличения внутригрудных лимфатических узлов, плеврит и нормальная рентгенограмма лёгких в 9,3% случаев более характерна для группы с уровнем CD_4^+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл, а также меньшее число полостей распада (22,3% в сравнении с 59,3% - более 350 клеток в мкл) и увеличением числа множественных локализаций [256]. Есть мнение, что каверны в лёгких характерны 43% исследованных при туберкулезе без ВИЧ-инфекции и 10% пациентов с ВИЧ(+) [217,246,487]. При снижении уровня CD_4^+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл чаще всего в лёгких определяется диссеминация специфического процесса и внелёгочное поражение, при этом в виде туберкулеза ЦНС [386].

При рентгенологическом исследовании грудной клетки ВИЧ-инфицированных (Лагос): у 82,1% норма, у 12,3% легочный туберкулез, 2,8% имели бронхопневмонию и 2,8% долевою пневмонию [239]. А при туберкулезном менингите изменения при рентгенограмме грудной клетки обнаруживаются у 46% пациентов [291] При уровне CD_4^+ лимфоцитов <50 кл/мкл у 21% - норма, при уровне > 500 кл/мкл - 2% [490].

Среди больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез реже выявляются полости распада в легочной ткани (38,5%), однако чаще - бактериовыделение (68,5%), чем среди больных легочным туберкулезом [120].

При уровне CD_4^+ лимфоцитов <350 кл/мкл на рентгенограмме: аденопатия – 53,3%, плевральный выпот – 26,7% и полости распада – 6,7% [466], меньше 200 кл/мкл: инфильтрация – 39%, с уплотнением лёгочной ткани - 30%, каверны – в 11%, кардиомегалия – 11%, лимфаденопатия - 9%, плевральный выпот - 9%, ХОБЛ - 9% и милиарная диссеминация у 7%, выше 200 кл/мкл: инфильтрация – у 37,5%, милиарная диссеминация – у 25% и каверны у 25% [329]. При этом есть мнение, что рентгенологические изменения не зависят от уровня CD_4^+ лимфоцитов [238].

Особенностям диагностики и лечения туберкулеза ЦНС при ВИЧ в гражданском здравоохранении посвящена работа [103].

Поражение ЦНС проявляются: криптококковым менингитом – 37,8%, с туберкулезом у 35,8%, токсоплазмозом – 12,8%, прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатией – 4,1%, менингитом, вызванным вирусом герпеса – 2,7%, мозговой абсцесс у 2,1%, радикуломиелит, вызванный цитомегаловирусом у 1,4%, пневмококковый менингит у 1,4%, энцефалит, вызванный herpes simplex, вирусом Эпштейна-Барра, первичная лимфома ЦНС и ВИЧ-ассоциированная миелопатия по 0,7% соответственно [361]. По другим данным: у 60% прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, 50% - криптококкоз ЦНС, 33% - токсоплазмоз, 20% - лимфома мозга [266].

Менингит - наиболее серьезная форма туберкулеза при ВИЧ с высокой смертностью, несмотря на АРВТ [515, 520] и протекает также с особенностями. Необходим дифференциальный диагноз с криптококковым менингитом [291]. В плане дифференциальной диагностики следует помнить: изолированная туберкулёма основания мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов не встречается [352].

В гражданском здравоохранении внелегочной туберкулез встречается более чем половине случаев при ВИЧ-инфекции [355,547], а наибольшую опасность из

всех форм представляет милиарный туберкулез [489]. Туберкулез поражает любые органы: кости и суставы, кожа и мягкие ткани, перикард, печень, селезенка, почки, желудочно-кишечный тракт и мочеполовые органы [303], внелёгочной туберкулез встречается у 12% пациентов с активным туберкулезом, из которого у 3,5% - поражение гепатобилиарной системы, а у 6-38% других внутрибрюшных органов [310].

Внелёгочные формы туберкулеза при коинфекции ВИЧ/туберкулез диагностированы с одинаковой частотой: туберкулез костей и суставов и ЦНС - по 31,6%. На 3-м месте стоит туберкулез периферических лимфатических узлов - 14,7%. На урогенитальный туберкулез суммарно пришлось всего 13,9% [54]. И противоположное мнение, что костно-суставной туберкулез при ВИЧ-инфекции хоть редкая находка, но всё же встречается и о нём следует помнить [330].

Брюшная полость - обычная локализация внелёгочного туберкулеза. Его маски: воспалительные заболевания кишечника, рака и другие инфекционные болезни [191]. Поэтому для уточнения диагноза необходимо обязательно использовать УЗИ и компьютерную томографию брюшной полости [424].

Как казуистика, встречается даже отдельное поражение туберкулезом селезёнки при ВИЧ-инфекции по типу абсцесса [492].

При туберкулезе в брюшной полости на УЗИ обнаруживаются: увеличенные брюшные лимфатические узлы у 75,6%, абсцессы селезенки у 41,2% и поражения печени у 30,6% [268], у 77% увеличение брюшных лимфатических узлов, выпот в полость перикарда, селезеночные микроабсцессы и плевральный выпот [551].

Хориоидальный туберкулез присутствует у 5-20% пациентов с диссеминированным туберкулезом [284].

Поражение кожи при коинфекции ВИЧ/туберкулез не редкость: ксероз - 79%, с кандидозом полости рта 31%, шрамы - 31%, утолщение концевых фаланг пальцев 29%, лейконихия - 28%, стрии - 24% и лицевая гиперпигментация - 21%, у 4,1% - туберкулез кожи [391].

У 30-40% пациентов с внелёгочным туберкулезом выявляется мочеполовой. Поражение простаты обычно бывает менее чем в 5% случаев [377]. При этом у 50% ВИЧ-инфицированных пациентов при гематогенной диссеминации туберкулеза с формированием абсцесса простаты, не выявляется никаких клинических признаков [356].

Механизм развития носоглоточного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных до сих пор полностью не разъяснен. Однако несколько работ по данной тематике отмечают хорошие результаты лечения [211,457, 545].

Не стоит забывать при диагностике и о возможных коинфекциях, как, например, туберкулез/гистоплазмоз при ВИЧ(+) [531], лёгочный аспергиллез, пневмоцистная пневмония, криптококкоз и другие [307]. Трудности в плане дифференциальной диагностики представляет и внебольничная пневмония [205]. Так внезапное начало заболевания у ВИЧ-инфицированных, развитие симптомов болезни в течение менее 15 дней, боли в грудной клетке, рентгенологически затемнение альвеолярной ткани лёгких и высокий уровень лейкоцитов. Эти пять признаков имеют специфичность более 96,8% для пневмонии в отличие от туберкулеза [245]. Микобактериозы всегда сопутствуют ВИЧ-инфекции, поэтому, не стоит забывать при дифференциальной диагностике и о микобактериозах [305, 360].

Клиника туберкулеза при ВИЧ-инфекции у детей также имеет свои особенности [58].

В гражданской популяции для коинфекции ВИЧ/туберкулез характерна анемия - средний уровень гемоглобина – 93 г/л, без ВИЧ-инфекции – 111 г/л [217]. А средний уровень тиреотропного гормона выше, в то время как средние уровни Т3 и Т4 были ниже у пациентов с туберкулез с МЛУ МБТ+ВИЧ по сравнению с пациентами с туберкулез с МЛУ МБТ без ВИЧ-инфекции [516].

Гематологические показатели при сочетании ВИЧ/туберкулез переменны от степени снижения иммунитета [12], уточняются показатели системного воспалительного ответа в [45]. Нельзя не отметить, что наиболее выраженное снижение белково-энергетической обеспеченности организма при

ВИЧ/туберкулез выявляется при снижении количества CD_4^+ клеток менее 350 кл/мкл и вирусной нагрузкой ВИЧ более 500 000 копий/мл [1].

При изучении крови на стерильность у ВИЧ-инфицированных больных обнаруживаются микроорганизмы: *Cryptococcus neoformans* – 22,7%, *Penicillium marneffeii* – 18,8%, *Mycobacterium tuberculosis* – 15,3% и нетуберкулезные микобактерии – 14,8% [280].

Таким образом, в настоящее время имеется много исследований, посвященных различным аспектам выявления, диагностики и особенностям течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Однако они не затрагивают большую группу пациентов – заключённых УИС, которые несомненно различаются по подходам к ведению данной патологии в отличие от гражданского населения.

1.5. Лечение коинфекции ВИЧ/туберкулез

К лечению больных ВИЧ/туберкулез необходимо подходить дифференцировано: в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции [112], так как эффективность лечения достоверно ниже у пациентов с ВИЧ/туберкулез, чем у пациентов только с туберкулезом (успешное лечение в 2 раза ниже, а летальность выше в 5 раз) [134].

В гражданском здравоохранении эффективность лечения пациентов с ВИЧ/туберкулез с МЛУ МБТ почти в 2 раза ниже, чем без сочетания с ВИЧ-инфекцией [5].

В гражданском здравоохранении в настоящее время лишь 54% с коинфекцией ВИЧ/туберкулез охвачены АРВТ [405], а в 2009 году только 37% [570], АРВТ уменьшает для человека и населения риск туберкулеза на 90% и 60% соответственно [213,372].

Приверженность к приёму АРВТ при коинфекции ВИЧ/туберкулез в тюрьме достигает 93,3%, снижают её: побочные эффекты АРВТ, недостаток квалифицированного медицинского персонала, психологические проблемы и

нарушения в питании [201]. АРВТ в некоторых странах получают только 11-34 % ВИЧ-инфицированных заключенных [568].

Существуют рандомизированные исследования в гражданском здравоохранении по времени начала АРВТ при коинфекции ВИЧ/туберкулез [388]: SAPIT 1 (ЮАР) [194], SAPIT 2 (ЮАР), [192], CAMELIA (Камбоджа) [273], STRIDE (несколько стран) [518], TOROK (Вьетнам) [520], TIME (Таиланд) [517], ТВ-НААРТ (ЮАР, Уганда, Замбия, Танзания) [274], TEMPRANO (Кот-д'Ивуар) [189], START, в 35 странах [346].

Принципы для лечения активного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных в гражданском здравоохранении такие же, как и у лиц без ВИЧ. Режимы лечения должны обязательно включать R и H [228,418], с более длительной продолжительностью терапии рифампицином (8 месяцев) [208], АРВТ должна быть начата немедленно независимо от уровня CD₄⁺лимфоцитов [573], а рифабутин необходимо дозировать правильно, чтобы минимизировать токсичность, включая нейтропению, увеит и гепатотоксичность [269,407] в дозе 150 мг ежедневно совместно с ингибитором протеазы [331,468]. При АРВТ может использоваться стандартная доза эфавиренца и невирапина [388], последний в дозе 200 мг два раза в день [343,410,526], 300 мг дважды ежедневно, связана с более высоким токсичным поражением печени [426]. Рифампицин значительно уменьшает плазменные концентрации рилпивирин и этравирин, поэтому эти препараты не следует назначать вместе [358]. Высокоэффективны ралтегравир, эфавиренц в комбинации с тенофовиром и ламивудином у пациентов, получающих ПТП [304,306,467,524].

В гражданской популяции при лечении больных при ВИЧ/туберкулез возможна гепатотоксичность при АРВТ: боли в животе, желтуха, потеря аппетита, лихорадка и тошнота [294,370,388]. Возможна периферийная невропатия на фоне лечения изониазидом, диданизином или ставудином [303], кожные реакции, почечная токсичность и реакции ЖКТ [375,387,511]. При этом курение табака, алкоголизм, недоедание и сахарный диабет также могут значительно влиять на результат лечения [214]. Стандартный терапевтический режим состоит из H, R, Z

и Е. Интенсивная фаза длится от 2-х, до 4-7 месяцев – фаза продолжения [385]. Лечение туберкулеза имеет приоритет из-за риска передачи ТВ другим людям. Однако, когда уровень CD_4^+ лимфоцитов чрезвычайно низок (<50 кл/мкл), план лечения должен быть скорректирован: необходимо немедленно начать АРВТ. Доказана высокая эффективность немедленного назначения АРВТ в первые 2 недели после начала приёма ПТП [236,428,533].

В настоящее время имеются дискуссии по выбору времени и идеальной начальной АРВТ и ПТП [193,274,306,517,520]. ВОЗ давно рекомендует, чтобы АРВТ была начата как можно скорее “в пределах первых 8 недель” начала приёма ПТП и в пределах первых 2 недель для пациентов, кто имеют уровень CD_4^+ лимфоцитов меньше чем 50 кл/мкл [388,418,567,571,575].

В гражданском здравоохранении предложено для повышения эффективности добавлять к лечению больных ВИЧ/туберкулез переменное магнитное поле и метилурацил [128] и внутривенное лазерное облучение крови [179].

Нерегулярный приём препаратов, их побочные эффекты, доступность мест лечения, опасность стигматизации, стоимость лечения, качество образования врачей - главные проблемы, которые необходимо решить, чтобы успешно бороться с данной патологией [215], а также сочетание с МЛУ-туберкулезом [394] и дороговизна современных ПТП для лечения [383], генотип пациента также влияет на эффективность лечения [275].

Существуют исследования по эффективности лечения ЛТИ в МЛС [456]. У ВИЧ-инфицированных пациентов со скрытой туберкулезной инфекцией (ЛТИ) профилактическая терапия уменьшает реактивацию инфекции [353, 374], режимы лечения ЛТИ: 6 или 9 месяцев - Н, 12 недель Н+R, 3-4 месяца Н+R или 3-4 месяца одним R [202,351,384,554,559].

Временное усиление симптомов поражения дыхательной системы и другие проявления, между первой и четвёртой неделями после начала АРВТ в течение 2-3 месяцев, несмотря на сокращение вирусной нагрузки и/или ухудшения рентгенологической картины может развиваться при коинфекции ВИЧ/туберкулез, при одновременном лечении ПТП и приёме АРВТ – это ВСВИ

[244,289,302,343,340,366,409,415,419,462,481,538,553], развивается в 8-43% [249,339,367]. Со смертностью при ВСВИ связаны: низкий уровень CD₄⁺лимфоцитов: менее 50 кл/мкл, короткий период между началом ПТП и АРВТ [468, 571].

Низкие результаты лечения туберкулеза у заключенных и их причины хорошо известны: страны с низким и средним доходом [325,519] – ограничение средств [537], перемещение заключенных по разным исправительным учреждениям [382], короткое время заключения [204].

Но, тем не менее, существуют данные (Tehran, Иран), что среднее значение приверженности к АРВТ, лечению ЛТИ и лечению туберкулеза составляют: 93,3%, 92,7% и 93,3%, соответственно [201,465].

Как следует из вышеизложенного по теме особенности лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебных учреждениях ФСИН РФ в настоящее время нет ни одной работы.

1.6. Смертность при коинфекции ВИЧ/туберкулез

В настоящее время ВИЧ-инфекция наиболее важный фактор риска смертности при туберкулезе даже на фоне приёма АРВТ [199,341], увеличивая её почти в два раза [501].

В гражданском здравоохранении при сочетании ВИЧ/туберкулез в 90% причиной смерти является терминальная стадия ВИЧ с преобладанием диссеминированного туберкулеза (82%), с множественным поражением органов (до 53%) у наркоманов в 88% случаев [83]. У умерших больных преобладает диссеминированный - 83,1%, генерализованный туберкулез у 87,0%, туберкулезный менингит - у 17,9% [30]. Смертность больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез составляет 20,2% [431]. Средняя смертность – 0,97 смертей на 100 000 жителей [399], а выздоровление после лечения отмечается лишь у 48,4% больных [327].

В гражданском здравоохранении многие авторы выделяют факторы риска летальных исходов при сочетании ВИЧ/туберкулез [63,177] только у ВИЧ-инфицированных [156] и предикторы неблагоприятных исходов [139]. На

смертность при коинфекции ВИЧ/туберкулез влияют: возраст, пол, семейное положение, уровень образования, религия, профессия, место жительства, вес, организация лечения ВИЧ-инфекции, симптомы туберкулеза [496], при туберкулезе: коинфекция ВИЧ, пожилой возраст, бактериовыделение и прерывание в приёме ПТП [286], возраст, ВИЧ-инфекция, хроническое заболевание почек или печени с последующим циррозом, инсульт, опухоль [475], ВИЧ-инфекция, милиарный туберкулез, возраст старше 35 лет, не китайская этническая принадлежность, работа в сельском хозяйстве [335], медиана (квартили) уровня CD_4^+ лимфоцитов $0,069 \cdot 10^9/\text{л}$ (0,26-0,131), возраст 45 (35-60) лет, лечение ПТП менее двух месяцев, слабый эффект на лечение у пролеченных менее 4-х месяцев и наличие бактериовыделения [345], анемия, уровень CD_4^+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл, отсутствие постоянной работы у пациента [429], диарея, похудание, отказ от приёма АРВТ и низкая приверженность к лечению [398], низкий уровень CD_4^+ лимфоцитов и диссеминированная форма туберкулеза [334], анемия и уровень С-реактивного белка менее 10 мг/л [250], возраст старше 44 лет, тайская национальность, МЛЮ МБТ, отсутствие брака [285], низкий уровень CD_4^+ лимфоцитов (менее 50 кл/мкл) и отказ от АРВТ [357], повторный курс лечения туберкулеза, отказ от АРВТ [525], милиарный туберкулез, низкий уровень CD_4^+ лимфоцитов (менее 200 кл/мкл), отказ от АРВТ [335], низкий уровень CD_4^+ лимфоцитов (менее 50 кл/мкл) [476], отказ от приёма ПТП, уровень CD_4^+ лимфоцитов < 200 кл/мкл, внелегочной туберкулез, курение, злоупотребление алкоголем [497], туберкулез с МЛЮ [432], задержка в начале терапии, отсутствие самообслуживания, курение, одиночество [509], обнаружение ЛАМ-антигена [262], поражение ЦНС [361], дефицит витаминов, в частности витамина D [560], у детей - анемия [209], наличие бактериовыделения и ВИЧ-инфекция [413], это возраст 2-4 года, туберкулез ЦНС, милиарный туберкулез, ВИЧ-инфекция, рецидив туберкулеза, лекарственной поражение печени [408].

В МЛС на смертность от туберкулеза влияет: низкий уровень образования, проживание в сельской местности до заключения, длительный «тюремный стаж», обрыв социальных связей, частые этапирования между пенитенциарными

учреждениями, бактериовыделение, рецидив туберкулеза, наличие лёгочной и внелёгочной формы, ВИЧ-инфекция, алкоголизм курение сигарет, низкий вес тела, низкая приверженность к лечению [264].

Русскоязычных публикаций, посвящённых выявлению факторов неблагоприятного исхода у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебных учреждениях ФСИН в настоящее время в открытом доступе нет.

К сожалению, многие исследования сосредотачиваются, главным образом, на выживаемости ВИЧ-инфицированных пациентов, меньшее внимание, обращая, на коинфекцию ВИЧ/туберкулез [218,430,498].

По заключению гражданских врачей из ЮАР, результаты патологоанатомического исследования пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез с числом CD_4^+ лимфоцитов ≤ 150 кл/мкл следующие: 47% имели внелёгочной туберкулез, 38% не получали ПТП, 68% имели сопутствующие тяжелые инфекционные заболевания - 12% криптококкоз, 9% - микобактериоз, 6% - пневмоцистную пневмонию. При этом 59% имели два и более сопутствующих заболеваний, у 56% туберкулезом сопровождался инфекционной болезнью и у 13% криптококкозом [212].

Резюме

Как следует из обзора современных данных литературы проблема сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции в разных её аспектах изучается врачами различных специальностей независимо от региона проживания. Однако, результаты зарубежных работ, исследующих сочетание ВИЧ/туберкулез в пенитенциарной системе противоречивы и их нельзя в полной мере экстраполировать на больных в учреждениях ФСИН РФ. Задача по выявлению туберкулеза у осуждённых в исправительных учреждениях ФСИН России с использованием простого и эффективного клинического метода исследования в настоящее время остаётся открытой. Отсутствуют данные по сравнению заболеваемости, распространённости у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез в гражданском здравоохранении и в лечебных учреждениях ФСИН. Не известна распространённость ЛТИ у осуждённых во ФСИН. Нет полных и обобщённых данных по социо-демографическим, клинико-рентгенологическим и лабораторным признакам у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез в гражданском здравоохранении и в лечебных учреждениях ФСИН, противоречивы данные о факторах, влияющих на эффективность лечения и развитие летального исхода у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез. Отсутствуют данные по выживаемости больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез в лечебном учреждении ФСИН.

Несмотря на значительное число научных работ по сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции комплексной работы с решением проблемы коинфекции ВИЧ/туберкулез в пенитенциарной системе нет, что и явилось основанием для выполнения данного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

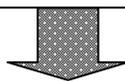
Настоящая диссертационная работа проводилась в филиале «Туберкулезная больница», МЧ №3 ФКУЗ МСЧ-43 ФСИН России, в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении ВПО «Кировский государственный медицинский университет» и в областном клиническом противотуберкулезном диспансере г. Кирова, являющимся клинической базой кафедры внутренних болезней дисциплина «фтизиатрия».

Данная научно-исследовательская работа (см. схема 1) представляла собой открытое обсервационное клинико-эпидемиологическое ретроспективное и проспективное исследование. Критерии включения пациентов в исследование: любая форма туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Для реализации цели и задач исследования было обследовано 864 пациентов, из них 363 с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, находящихся на обследовании и лечении в филиале «Туберкулезная больница» ФКУЗ МСЧ-43 ФСИН России (в наблюдение включены все пациенты с данной патологией с 1999 по 2017 год), 67 больных с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, находящихся на обследовании и лечении в гражданском противотуберкулезном диспансере, 206 пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции, находящихся на обследовании и лечении в филиале «Туберкулезная больница» ФКУЗ МСЧ-43 ФСИН России, 228 осуждённых в МЧ №3 ФКУЗ МСЧ-43 ФСИН России.

Проведён анализ данных форм федерального статистического наблюдения №8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», №33 «Сведения о больных туберкулезом» и №61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», ФСИН-6 (МЕД-1) «Сведения о социально значимых заболеваниях у лиц, содержащихся в учреждениях уголовно-исполнительной системы, и отдельных показателях деятельности медицинской службы» с 2010 по 2020 год (40 форм).

Дизайн исследования

1-й этап (эпидемиологическое исследование)	Анализ данных форм федерального статистического наблюдения №8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», №33 «Сведения о больных туберкулезом» и №61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», ФСИН-6 (МЕД-1) «Сведения о социально значимых заболеваниях у лиц, содержащихся в учреждениях уголовно-исполнительной системы, и отдельных показателях деятельности медицинской службы» с 2010 по 2020 год (40 форм).
---	--



(клиническое исследование)	Клиническое исследование в лечебном и исправительном учреждении ФСИН и гражданском ПТД. Число пациентов n=864. 1-я группа (основная) - больные туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН (n=363). 2-я группа (сравнения) - больные туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в гражданском противотуберкулезном диспансере (n=67). 3-я группа (сравнения) - больные туберкулезом без ВИЧ-инфекции в лечебном учреждении ФСИН (n=206). 4-я группа - осуждённые без ВИЧ-инфекции в исправительном учреждении ФСИН (n=228).
	Исследование эффективности методов диагностики и выявления туберкулеза (1-я группа, n=363) в зависимости: а) от времени обнаружения и длительности течения туберкулеза; б) от степени угнетения иммунитета.
	Изучение эффективности клинического метода выявления туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН (1-я и 3-я группы, n=363 и n=206).
	Исследование распространённости ЛТИ у осуждённых в исправительном учреждении ФСИН (4-я группа n=228).
	Исследование иммунологического метода диагностики туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН (1-я группа n=48, 2-я группа (сравнения) n=37).
	Исследование молекулярно-генетического и бактериологического метода диагностики туберкулеза с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН (1-я группа n=80, 2-я (сравнения) n=63, 3-я (сравнения) n=80).
	Составление социально-демографической характеристики больных коинфекцией ВИЧ/ТБ (1-я группа n=363, 2-я группа (сравнения) n=67).
	Изучение клинико-рентгенологических особенностей коинфекции ВИЧ/туберкулез у больных в лечебном учреждении ФСИН (1-я группа n=363, 2-я группа (сравнения) n=67, 3-я группа (сравнения) n=206).
	Изучение эффективности лечения больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез в лечебном учреждении ФСИН (1-я группа n=363, 3-я группа (сравнения) n=206).
	Изучение выживаемости и факторов, влияющих на смертность больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН (1-я группа n=363, 2-я группа (сравнения) n=67).

2.2. Статистические методы анализа результатов

Статистический анализ данных выполнен лично и самостоятельно автором.

Для статистического анализа набранного клинического материала была подготовлена база данных в табличном процессоре «Excel Microsoft® 2002 (10.2701.2625)». Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов STATISTICA 6 (StatSoft, Inc. (2001). STATISTICA (data analysis software system), version 6. www.statsoft.com), OpenEpi версия 2.3 от мая 2009 года, Medcalc® (MedCalc Statistical Software version 17.1, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2017), AtteStat, версия 12.5.

Метод прогноза. Данные представлены в виде: абсолютные значения, медиана (Me), верхний (75-й перцентиль) и нижний (25-й перцентиль) квартили (LQ-UQ) – Me (25-75%). Выравнивание динамического ряда производилось с использованием метода наименьших квадратов, так как при этом не требуется проводить предварительную работу с «выпадающими» величинами (ранжирование, использование критерия Шовене и т. д.). Темп прироста или снижения - это относительная скорость, показывает, на сколько процентов увеличилась или уменьшилась последующая величина уровня по отношению к предыдущей. В нашем случае изменения в 2020 году по сравнению с 2010 годом. При оценке среднегодового темпа прироста (снижения) использовалась градация, предложенная в 1981 году В.Д. Беляковым: при среднегодовом темпе прироста (снижения) от 0% до 1% направленность изменений считается стабильной (т.е. колебания уровня несущественны и обусловлены случайными причинами); от 1,1% до 5% - направленность изменений оценивают, как умеренную; более 5% - как выраженную.

Нами использовалась программа EpiTrend версия 1.3. (<http://www.linmedsoft.narod.ru/EpiTrend.tar.gz>). Прогноз тренда указан на 3 периода вперед. Для построения диаграмм и графиков с прогнозом Medcalc® (MedCalc Statistical Software version 17.1, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2017), Microsoft® Office Excel 2003 (11.8211.8202) SP3.

Расчёты производились также в OpenEpi версия 2.3 от мая 2009 года, AtteStat версия 12.5, STATISTICA (StatSoft, Inc. (2001), version 6. www.statsoft.com).

Заболеваемость в целом по УИС рассчитывалась по отношению числа впервые выявленных больных (умноженное на 100 000) к сумме среднесписочного числа осуждённых в исправительных учреждениях (ИУ) и числа вновь арестованных в следственных изоляторах (СИЗО). Распространённость в целом по УИС рассчитывалась по отношению числа больных, состоявших на окончание отчётного года (умноженное на 100 000) к среднесписочному числу подозреваемых, обвиняемых и осуждённых. Заболеваемость в СИЗО рассчитывалась как отношение числа больных, впервые выявленных в СИЗО (умноженное на 100 000) к числу вновь арестованных. Заболеваемость в ИУ рассчитывалась как число больных, выявленных в ИУ (умноженное на 100 000) к среднесписочному числу осуждённых, находящихся в ИУ. Смертность рассчитывалась как число умерших от туберкулеза (умноженное на 100 000) к среднесписочному числу осуждённых, находящихся в ИУ.

Для разбиения областей РФ по заболеваемости туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в учреждениях ФСИН на однородные группы (кластеры) нами проведён кластерный анализ. Достоинство данного вида анализа в том, что позволяет исследовать данные произвольной природы. Задача исследования: на основании признаков объектов - заболеваемости туберкулезом в учреждениях ФСИН, разбить их на множество кластеров так, чтобы каждый объект принадлежал одной группе разбиения, при этом объекты, принадлежащие одному кластеру должны быть однородными, а принадлежащие разным кластерам – разнородными. Данная задача нами решалась с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc. (2001). STATISTICA (data analysis software system), version 6. www.statsoft.com). Для проведения кластерного анализа с этими новыми признаками вначале использовали иерархический алгоритм кластеризации. Процедура иерархического кластерного анализа с построением дендрограмм (мера расстояния – евклидово расстояние, в качестве меры сходства – метод Варда) позволяла визуально определить количество

выделяемых кластеров, идентификация которых производилась далее с помощью метода k-средних [68]. Сортировка расстояния и выборка наблюдений производилась на постоянных интервалах. Число кластеров нами выбрано – пять, метод k-средних. Исходные данные использованы за шесть лет: 2015-2020 гг.

Взаимосвязи между непрерывными переменными, учитывая ненормальность их распределения, оценивались с помощью мер корреляции: ранговый коэффициент Спирмена (ρ) и Тау Кендалла, при этом использовались следующие опции бутстрепа последней: репликации бутстрепа - 500, зерно для генерации случайных чисел 978.

Все количественные данные проверялись нами на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова — Смирнова (с поправкой значимости Лиллиефорса) и критерия Д'Агостино — Пирсона. Данные проверки по группам указаны непосредственно по тексту в отдельных главах. У большей части показателей предположение о соответствии распределения данных по закону нормального распределения не подтвердилось и было отклонено (если не указано иное), поэтому данные представлены в виде: медиана (Me), верхний (75-й перцентиль) и нижний (25-й перцентиль) квартили (LQ-UQ) – (Me; 25-75%), также нами определялось наибольшее (max) и наименьшее (min) значение показателя.

Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводил с использованием анализа парных таблиц сопряженности с использованием оценок критерия Пирсона (χ^2) (критерий хи-квадрат). Для оценки достоверности различий двух выборок вычислялся χ^2 для таблиц сопряженности 2x2 (с поправкой Йэйтса на непрерывность) для числа степеней свободы $df=1$. При этом нами выполнялась рекомендация Кокрена для таблиц 2x2, то есть если сумма анализируемых 4 частот была меньше 20, то использовался точный критерий Фишера, если сумма между 20 и 40 и наименьшая ожидаемая частота меньше 5, то также использовался точный критерий Фишера. При сумме равной 40 и более применялся критерий χ^2 с поправкой Йэйтса на непрерывность [138].

Для оценки достоверности различий пяти выборок нами вычислялся критерий χ^2 для таблиц сопряженности 5x2 для числа степеней свободы $df=4$ [479].

Уровень значимости (p), то есть максимально приемлемую вероятность ошибочно отклонить нулевую гипотезу в данном исследовании, установлена в 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза.

Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимается в обычных случаях равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принимается нулевая гипотеза. Однако, если в нашем исследовании (см. ниже) три и пять групп: возникает проблема множественных сравнений. При принятии 0,05 за уровень статистической значимости вероятность отсутствия ошибки 1 типа составит 95% (0,95), при проведении в нашем случае пяти сравнений вероятность отсутствия ошибки 1 типа в любом из сравнений составит $0,95^5=0,77378$ или 77,3%. То есть вероятность сделать хотя бы одну ошибку 1 типа будет равна $1-0,95^5=0,22622$ или 22,6% вместо 5%. Таким образом, в нашей работе необходимо использовать меньший критический уровень значимости $P=1-0,95^{1/5}=0,0051$. Аналогично: три группы – $P=1-0,95^{1/3}=0,017$, четыре группы – $P=1-0,95^{1/4}=0,0127$.

В связи с неподчинением признаков закону нормального распределения сравнение непрерывных и порядковых данных проводилось, при числе сравниваемых групп более 3-х, с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллеса [50]. Принимая во внимание вероятное неподчинение распределения признаков закону нормального распределения и учитывая эквивалентность непараметрических критериев: Вилкоксона (для независимых выборок, без учета поправок) и Манна-Уитни, нами использовался последний критерий. Его же мы использовали для определения статистически значимого различия положения медианы двух независимых выборок.

Качественные признаки выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). При анализе результатов использовался 95% доверительный интервал доли

(согласно "Mid-P exact test" Miettinen'a с изменениями от 1974 года по [277]) и [278], относительного риска и отношения шансов по [389].

По массиву данных предварительно проводился разведочный анализ, основной целью которого было выявление латентных групп наблюдений, с последующим созданием новых группирующих признаков. С этой целью проводился кластерный анализ с использованием всех количественных признаков. Учитывая разную масштабность шкал анализируемых признаков, все количественные признаки перед проведением кластерного анализа предварительно стандартизовались. В результате этого все признаки в новых шкалах имели нулевое среднее и единичное стандартное отклонение. Для проведения кластерного анализа с этими новыми признаками вначале использовали иерархический алгоритм кластеризации. Процедура иерархического кластерного анализа с построением дендрограмм позволяла визуально определить количество выделяемых кластеров, идентификация которых производилась далее с помощью метода k-средних [68]. В обоих случаях использовали алгоритм Варда, который обеспечивает минимальную вариацию расстояний в получаемых кластерах [68] и евклидову метрику.

Для исследования сопряженности признаков (связи типа корреляции, не путать с корреляцией, которая для номинальных признаков, отражением которых являются таблицы сопряженности, не определена), предназначен ряд специальных методов. Например, коэффициент Крамера [76,121]. Поэтому анализ сопряженности градаций качественных группирующих переменных выполнен с применением V-критерия Крамера. Этот критерий представляет собой модификацию критерия Фишера [6]. Коэффициент Крамера принимает значения от 0 до 1, т.е. от полного отсутствия связи до максимально сильной связи. $V = \sqrt{\chi^2 / N \cdot (k-1)}$, где k – наименьшее из количеств строк и столбцов, таблица 2.1.

Также нами использовался тест χ^2 по методу МакНемара (McNemar). Данный тест применялся исключительно при наличии дихотомических переменных. При этом для двух зависимых переменных выяснялось, происходят ли какие-либо изменения в структуре распределения их значений. В наших

наблюдениях сравнение проводилось с учётом временного фактора по схеме: «до-после».

Таблица 2.1 – Пороговые значения для коэффициента V Крамера [49]

Значение критерия V Крамера	Сила взаимосвязи
<0,1	Несущественная
0,1 – <0,2	Слабая
0,2 – <0,4	Средняя
0,4 – <0,6	Относительно сильная
0,6 – <0,8	Сильная
0,8 – 1,0	Очень сильная

Для анализа эффективности лечения (выживаемости) нами использовался метод Каплана-Мейера (или метод множительных оценок), так как он пригоден как для больших, так и для малых выборок. Условия для проведения анализа выживания с помощью кривой Каплана-Мейера выполнялись: диагностические и лечебные процедуры оставались неизменными в ходе всего исследования; смерти, выбытия в составе пациентов происходили равномерно на протяжении всего интервала последующего наблюдения; одинаковое распределение последствий у пациентов из цензурированных данных и у оставшихся в исследовании.

Интересующим нас событием является результат лечения пациента (или смерть пациента в стационаре) в стационаре: эффективный результат – прекращение бактериовыделения по микроскопии (при наличии), посеву (при наличии) и закрытие полостей распада в лёгких (при наличии). Неэффективный результат лечения – противоположный итог.

Отправное время отчитывалось с момента госпитализации в стационар.

В нашем исследовании в расчёт принимаются два типа данных: нецензурированные – с эффективным лечением с известным временным интервалом с даты госпитализации до интересующего нас события (см. выше) и цензурированные данные: пациенты с сохраняющимся бактериовыделением и/или наличием полостей распада в лёгких за время наблюдения, а также

выбывшие из-под наблюдения по различным причинам. А также в нашем исследовании в расчёт принимаются два типа данных: нецензурированные – умершие пациенты с известным временным интервалом с даты госпитализации до интересующего нас события (см. выше) и цензурированные данные: живые пациенты, а также выбывшие из-под наблюдения по различным причинам.

Нами использовался лог-ранговый критерий (или критерий Кокса-Мантеля), наиболее мощный для распознавания поздних различий в вероятностях выживания [76,121]

Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков, использовалась модель логистической регрессии [159,332] с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов.

Результаты оценки уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии, достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента. Из полученных уравнений логистической регрессии, проводился отбор уравнений, имеющих наибольшее значение уровня значимости для площади под кривой ROC (Receiver Operator Characteristic) AUC (AUC - Area Under Curve). Ранжирование выделенных предикторов по степени связи с зависимой переменной выполнялось путём сортировки предикторов по модулю стандартизованных коэффициентов регрессии. Для зависимых признаков с двумя градациями на основе уравнений логистической регрессии проводился ROC-анализ с построением ROC-кривых.. Для построения диагностического правила, позволяющего оценить риск события у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН, использовался метод статистического моделирования – простая логистическая регрессия (для выявления признаков имеющих наибольший вес) и множественная логистическая регрессия (для последующего построения предсказательной модели). Возможность использования данного метода обусловлена соблюдением нами определённых условий, а именно: возможность принятия зависимым параметром только двух

значений (0 – нет, 1 - да), все остальные (независимые) параметры, задействованные в анализе, могут принимать любые значения. Бинарная логистическая регрессия рассчитывает вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных. В нашей работе: 1 - событие произошло, 0 – события не было.

Интересующее нас событие у больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией указано дополнительно.

Качество полученной модели оценивалось с помощью чувствительности и специфичности, а также по значению площади под ROC-кривой. Сравнение диагностических признаков между собой проводилось на основе расчета площади под каждой ROC-кривой. Для оценки качества модели по площади под ROC-кривой мы использовали экспертную шкалу [332]: $0,6 > AUC \geq 0,5$ – неудовлетворительно, $0,7 > AUC \geq 0,6$ – среднее, $0,8 > AUC \geq 0,7$ – хорошее, $0,9 > AUC \geq 0,8$ – очень хорошее, $AUC \geq 0,9$ – отличное.

Критерием порога отсечения было требование максимальной чувствительности и специфичности модели.

Чувствительность – вероятность выявления события у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией. Специфичность – вероятность отсутствия выявления события у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией.

По правилу «большого пальца» максимальное число предикторов, включенных в модель в нашем исследовании не должно быть больше 36, если иное не уточнено.

Наши результаты были использованы для построения модели предсказания возможного риска события у больных с ВИЧ-инфекцией отбывающих наказание в лечебном учреждении ФСИН.

Вероятность риска события оценивается по формуле: $p = e^z / (1 + e^z)$, где $z = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_kx_k$, x_i – i -я независимая переменная ($i=1,2,\dots,k$), a – оценка константы, b_1, b_2, \dots, b_k – оценки коэффициентов логистической регрессии.

Если для p получится значение меньше 0,5, то можно предположить, что событие не наступит; в противном случае предполагается наступление события.

Для выявления признаков, имеющих наибольшее влияние для построения модели предсказания вероятности события у больных с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН, нами по массиву данных предварительно проводился разведочный анализ, при этом использовалась простая логистическая регрессия. При построении модели логистической регрессии использовался метод пошагового исключения признаков.

Метод логистической регрессии имеет несколько модификаций. Рассмотренная нами модель в данном исследовании формировала уравнение вероятности наступления события по набору факторов с пошаговым исключением их.

Качество приближения регрессионной модели оценивается при помощи функции подобия. Мерой правдоподобия служит отрицательное удвоенное значение логарифма этой функции ($-2LL$) – это величина, которая характеризует соответствие модели исходным данным. Чем меньше значение данного показателя, тем адекватнее сформирована модель. В качестве начального значения для $-2LL$ применяется значение, которое получается для регрессионной модели, содержащей только константы [68].

Показатели, названные именами Кокса и Шела и Нэйджелкерка, являются мерами определённости. Они также как и при линейной регрессии, указывают на ту часть дисперсии, которую можно объяснить с помощью логистической регрессии. Мера определённости по Коксу и Шелу имеет тот недостаток, что значение, равное 1, является теоретически недостижимым; этот недостаток устранен благодаря модификации данной меры по методу Нэйджелкерка. Псевдокоэффициенты детерминации Кокса и Шелла R^2 и Нэйджелкерка R^2 , полученные на основе отношения функций правдоподобия моделей только с константой и со всеми коэффициентами, редко используются для сравнения моделей. Эти критерии показывают долю влияния всех факторных признаков на дисперсию зависимой переменной. Проверка значимости отличия коэффициентов от нуля, проводится при помощи статистики Вальда, использующей

распределение хи-квадрат, которая представляет собой квадрат отношения соответствующего коэффициента к его стандартной ошибке [29].

Проверка гипотезы адекватности фактических и предсказанных значений проводилась с помощью критерия Хосмера-Лемешова. Критерий Хосмера-Лемешова – это оценка согласия модели с реально существующими в выборке частотами, принято считать, что при $P > 0,05$ модель адекватно описывает данные, то есть в таком случае мы имеем вполне адекватную модель. По большому счёту, критерий Хосмера-Лемешова – это оценка согласия модели с реально существующими в выборке частотами.

В таблицах классификации случаев по критерию Хосмера-Лемешова, в которой на основе расчётного значения вероятностей зависимой переменной рассчитывают децили, которые разделяют значение вероятности события на 10 групп. Затем мы заполняем таблицу связанности, строки которой задают группы децилей риска, а столбцы – зависимую бинарную переменную - «событие».

Для выявления факторов, связанных с эффективным лечением и факторов, связанных со смертельным исходом у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией находящихся в туберкулезном учреждении ФСИН нами проведён факторный анализ. С помощью последнего возможно сократить число переменных и определить структуру взаимосвязей между переменными, а также произвести выделение скрытых общих факторов, объясняющих связи между признаками, тем самым мы получим значительно меньшее число взаимосвязанных переменных.

Процедура выделения факторов подобна вращению, увеличивающему дисперсию исходного пространства переменных (варимакс). Критерием улучшения нами будет считаться наибольшая близость исходных корреляций признаков к тем, которые получены в модели после оценивания нагрузок. Для этого нами использован метод анализа главных компонент. При анализе нами использовался парный способ исключения пропущенных значений [68].

Условия применения факторного анализа в данном исследовании нами выполнялись: все признаки были количественными; число наблюдений не менее

чем в два раза больше числа переменных; выборка однородна; исходные переменные распределены симметрично; факторный анализ осуществлялся по коррелирующим переменным.

Наша задача выбрать минимальное количество факторов, которые бы объясняли достаточно большую часть всей дисперсии переменных и одновременно исключить разного рода случайные ошибки, вклад которых в общую дисперсию тоже может быть значительным. Принято считать, что при хорошем факторном решении выбирают столько факторов, чтобы они в сумме объясняли не менее 70-75%. Чтобы получить интерпретируемое решение применяли повороты осей, которые достигаются вращением факторов. Нами использовался способ: варимакс нормализованных (нормализация – деление на корень квадратный из соответствующей общности) дисперсий квадратов исходных факторных нагрузок по переменным для каждого фактора.

Для оценки надёжности вычислений элементов корреляционной матрицы и возможностей её описания нами применялась мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина. Принимались значения более 0,7 (приемлемая адекватность), то есть выше средних [163].

Для оценки признаков, максимально связанных с дискриминацией наблюдений, априорно разделенных на группы, и их повторная переклассификация, использовался дискриминантный анализ. В результате были получены новые дискриминантные оси, в пространстве которых сравниваемые группы имеют максимальное различие. Цель проводимого анализа заключается в получении оценок коэффициентов линейных дискриминантных функций, по значению которых вычисляется вероятность отнесения данного i -го наблюдения в каждую из k групп [163].

2.3. Материалы для работы

С 1999 по 2017 год в филиале «Туберкулёзная больница» ФКУЗ МСЧ-43 ФСИН России взята под наблюдение когорта осуждённых (1-я группа) в количестве 363 больных туберкулёзом с ВИЧ-инфекцией.

В качестве группы сравнения ретроспективно изучена когорта (2-я группа) в количестве 67 больных туберкулёзом с ВИЧ-инфекцией, проходивших лечение с 2004 по 2017 год в Кировском областном противотуберкулёзном диспансере.

В качестве второй группы сравнения с 2005 по 2012 год взята под наблюдение когорта осуждённых (3-я группа) в количестве 206 больных инфильтративной формой туберкулёза с наличием бактериовыделения без ВИЧ-инфекции [13].

В качестве 4-й группы мною исследованы в медицинской части №3 ФКУЗ МСЧ-43 ФСИН России 232 осуждённых (228 без ВИЧ-инфекции и 4 с ВИЧ-инфекцией) в возрасте от 18 до 67 (27; 22,5-35) лет без сопутствующего туберкулёза лёгких или иных органов и не предъявляющие жалоб на состояние здоровья на момент исследования.

Изучены 160 картограмм региональной бактериологической лаборатории (ФСИН) с результатами ПЦР ДНК МБТ: в 1-й группе (n=80), 3-й (n=80) и бактериологической лаборатории Кировского областного ПТД (n=63).

В 1-й группе 362 мужчины и одна женщина в возрасте от 19 до 56 (32; 28-37) лет, с индексом массы тела от 15,09 до 28,09 (21,91; 20,21-23,76), длительностью ВИЧ-инфекции с момента обнаружения от 2 месяцев до 20 (5; 2-9) лет, курильщики 98,6% (358/363) со стажем курения от 1,5 до 41 (20; 15-21) лет, с судимостью от одной до 12-й (3; 2-4), с общим временем пребывания в местах лишения свободы от 4 месяцев до 25 (6; 2,5-10) лет. Уровень РНК ВИЧ составил от отсутствия обнаружения копий РНК ВИЧ до 21 747 862 (56 000; 3 418– 295 595 копий в мкл), уровень CD₄⁺ лимфоцитов от 2 до 1590 кл/мкл (303; 120-484 кл/мкл). Уровень гемоглобина при поступлении в стационар варьировался от 65 г/л до 172 г/л (138; 122-148 г/л), эритроцитов от $2,34 \cdot 10^{12}/л$ до $5,85 \cdot 10^{12}/л$ (4,42; 4,0-

4,74•10¹²/л), лейкоцитов от 1,6 до 18,6•10⁹/л (5,4; 4,23-6,8•10⁹/л), СОЭ от 2 до 78 (22; 10,3-40,8) мм/час.

В 4-й группе у всех наблюдаемых лиц при рентгенологическом исследовании в течение последних 6 месяцев и менее не было обнаружено никаких патологических изменений лёгких и никаких жалоб на состояние здоровья они не предъявляли. У 3 (1,3%) отсутствовало образование, у 29,3% (68/232) - неполное среднее, у 65,1% (151/232) - среднее и среднее специальное, у 4,3% (10/232) - неполное и законченное высшее. Не состояли в браке 60,3% (140/232), состояли - 24,1% (56/232), разведены - 12,5% (29/232), овдовели 7 (3,0%) человек, 93,6% имели стаж курения от одного месяца до 50 лет (11; 7 и 19 лет) - 93,5% (217/232). При этом один пациент выкуривал % пачки в день, две пачки в день - 6,5% (14/217), 23,0% (50/217) - по полпачки сигарет в день, 59,9% (130/217) - пачку, 7,8% (17/217) - пачку на 1,5 дня, пачку на 3 или 4 дня - 2,3% (5/217). Ранее, до заключения в МЛС, не употребляли алкоголь 3,4% (8/232), 25,0% (58/232) - редко, 37,1% (86/232) - умеренно, 29,7% (69/232) - злоупотребляли. Все больные злоупотребляли крепким чаем («чифиризм»), 14,2% (33/232) - ранее употребляли наркотики. У 5,2% (12/232) имелись случаи туберкулеза легких в семье. Обследованные 62,1% (144/232) имели первую судимость, остальные - вторую и более, одновременно проведя в следственном изоляторе (СИЗО) последним сроком от 1 нед. до 23 мес. (4; 2 и 7 мес.) и в МЛС суммарно от 3 нед. до 15 лет (24; 10 и 49 мес.). Лишь 25,0% (58/232) не имели сопутствующей хронической патологии и ранее не обращались к врачу для лечения.

Наибольшее число больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией было в возрастных группах 20-49 лет: в 1-й группе - 97,5% (354/363), во 2-й – 92,5% (62/67) пациентов. В 1-й группе более всего 47,7% в возрасте 30-39 лет. Во 2-й группе наибольшее число больных было также в возрастной группе 30-39 лет – 55,2%, таблица 2.2.

Распределение больных 1-й и 2-й группы по годам поступления представлено на рисунке 2.1.

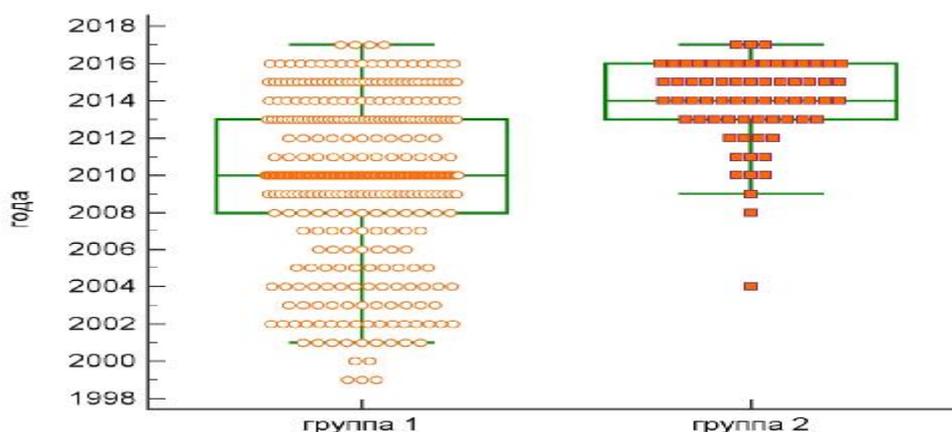


Рисунок 2.1 – Распределение больных 1-й и 2-й группы по годам поступления

Таблица 2.2 – Распределение больных в наблюдаемых группах по возрасту

группы %, (абс.)	Me (LQ-UQ) лет	Возраст, годы				
		<20 лет	20-29	30-39	40-49	50-59
1-я (n=363)	32 (28-37)	0,6% (2)	36,4% (132)	47,7% (173)	13,5% (49)	1,9% (7)
2-я (n=67)	36 (32-41)	-	13,4% (9)	55,2% (37)	23,9% (16)	7,5% (5)*
3-я (n=206)	31 (25-39)	3,4% (7)	37,9% (78)	35,4% (73)	14,1% (29)	9,2% (19)**
χ^2 ; p для DF=2	H=17,33; <0,001	8,711; 0,013	14,76; 0,001	11,44; 0,003	4,959; 0,084	16,17; <0,001

* - один пациент в возрасте 69 лет, ** - три пациента в возрасте 62 лет.

Таблица 2.3 – Характеристика пациентов по полу

группы %, (абс.)	1-я (n=363)	2-я (n=67)	3-я (n=206)
пол мужской	99,7%, (362)	70,2% (47)	100% (206)
пол женский	0,3% (1)	29,8% (20)	-

Больные туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в туберкулезном учреждении ФСИН наиболее чаще выявляются в двух возрастных группах: 20-29 лет и 30-39 лет, то есть данное сочетание заболеваний чаще встречается у мужчин наиболее трудоспособного и репродуктивного возраста. В гражданском ПТД чаще в возрасте 30-39 лет независимо от пола.

В 1-й и 3-й группе большинство были мужского пола: 99,7% и 100% соответственно, во 2-й – 70,2%. Таким образом, среди исследованных больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в туберкулезном учреждении ФСИН и гражданском ПТД большинство составляют мужчины, таблица 2.3.

Таблица 2.4 - Характеристика пациентов по образовательному статусу

группы %, (абс.)	1-я (n=363)	2-я (n=67)	3-я (n=206)	χ^2 ; P (DF=2)
отсутствует, начальное или неполное среднее	19,6% (71)	47,8% (32)	19,9% (41)	26,99;<0,001
среднее или средне-специальное	78,5% (285)	49,3% (33)	79,6% (164)	28,82;<0,001
высшее (полное и незаконченное)	1,9% (7)	3,0% (2)	0,5% (1)	2,734; 0,255

Установлено, что среди больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в туберкулезном учреждении ФСИН большинство имели законченное среднее или средне-специальное образование - 78,5%. В гражданском ПТД таких пациентов была половина (49,3%), таблица 2.4.

Таблица 2.5 - Характеристика пациентов по длительности течения туберкулеза

группы %, (абс.)	1-я (n=363)	2-я (n=67)	3-я (n=206)	χ^2 ; P для DF=1 (ТМФ)
впервые выявленный туберкулез	72,2% (262)	83,6% (56)	100% (206)	3,251; 0,036 (0,032)
рецидив	17,9% (65)	4,5% (3)	-	6,686; 0,005 (0,002)
хронический и обострение	9,9% (36)	11,9% (8)	-	0,079; 0,389 (0,375)

Среди исследованных пациентов 1-й группы большинство были с впервые выявленным туберкулезом – 72,2%, у 17,9% был диагностирован рецидив (P=0,036), во 2-й группе: 83,6% и 4,5% соответственно (P=0,005), таблица 2.5.

В зависимости от времени обнаружения и течения туберкулеза в 1-й группе выделены подгруппы:

- 1а – 262 пациента (72,2%) с впервые выявленным туберкулезом,
- 1б – 65 пациентов (17,9%) с рецидивом туберкулеза,
- 1в – 36 пациентов (9,9%) с хроническим течением туберкулеза.

Таблица 2.6 – Характеристика пациентов по наличию вредных привычек

группы, % (абс.)	1-я (n=363)	2-я (n=67)	3-я (n=206)	χ^2 ; P для DF=2
курение	98,6% (358)	85,1% (57)	96,6% (199)	31,09; <0,001
злоупотребление алкоголя	14,0% (51)	32,8% (22)	22,3% (46)	15,75; <0,001
употребление наркотиков	91,7% (333)	43,3% (29)	20,4% (42)	301,9; <0,001

Среди исследованных пациентов 1-й и 3-й группы большинство были курильщиками: 98,6% и 96,6%, что менее чем во 2-й – 85,1%. Наибольшее число больных злоупотребляло алкоголем во 2-й группе – 32,8%, а ранее употребляли наркотики в 1-й – 91,7% (**P<0,001**), таблица 2.6.

Среди исследованных больных 1-й и 2-й групп ВИЧ-инфекция была выявлена раньше туберкулеза у 85,4% и 97,0% соответственно. У половины отмечается ранее контакт с больным туберкулезом: 54,5% и 58,2% в 1-й и 2 группе. Наследственность по туберкулезу отягощена у наибольшего числа во 2-й группе – 29,9%, чем 1-й и 3-й (**P<0,001**). Постепенное начало было отмечено у наибольшего числа – 82,6% 1-й группы, а острое у 67,2% 2-й группы (**P<0,001**). Стоит отметить, что состояли в браке 20,9% 2-й и 13,2% 1-й группы (**P<0,001**). Ранее пребывали в МЛС 43,3% 2-й группы, таблица 2.7.

Таблица 2.7 – Клинико-социальные качественные показатели

Характеристики групп, % (абс.)		1-я (n=363)	2-я (n=67)	3-я (n=206)	χ^2 ; P для DF=2(1) (ТМФ)
ВИЧ-инфекция раньше туберкулеза		85,4% (310)	97,0% (65)	-	5,839; 0,008; (0,004)
Туберкулез ранее ВИЧ-инфекции		14,6% (53)	3,0% (2)	-	
Контакт с больным туберкулезом		54,5% (198)	58,2% (39)	24,3% (50)	53,82; <0,001
Наследственность отягощена по туберкулезу		4,1% (15)	29,9% (20)	8,3% (17)	49,83; <0,001
Начало	Острое	17,4% (63)	67,2% (45)	4,4% (9)	133,4; <0,001
	Постепенное	82,6% (300)	32,8% (22)	95,6% (197)	
Состоит в браке		13,2% (48)	20,9% (14)	2,9% (6)	22,8; <0,001
Пребывание в МЛС		100% (363)	43,3% (29)	100% (206)	-
Инвалидность		3,3% (12)	9,0% (6)	-	3,202; 0,037 (0,046)

Режим отбывания наказания пациентов 1-й группы был следующий: общий – 74 (20,4%, 16,5-24,8%), строгий – 224 (61,7%, 56,6-66,6%), особый – 65 (17,8%, 14,2-22,1%) человека.

Таблица 2.8 – Распределение больных по месту выявления заболеваний

Место выявления по группам %, (абс.)		1-я (n=363)	2-я (n=67)	3-я (n=206)	χ^2 ; P для DF=1 (ТМФ)
Туберкулез в гражданском учреждении здравоохранения		7,4% (27)	85,1% (57)	-	212; <0,001 (<0,001)
туберкулез в учреждениях и ФСИН	в ИК	44,1% (160)	13,4% (9)	74,8% (154)	91,3; <0,001
	в СИЗО	33,1% (120)	1,5% (1)	21,8% (45)	32,08; <0,001
	в ЛИУ	15,4% (56)	-	3,4% (7)	18,11; <0,001 (<0,001)
	всего	92,6% (336)	14,9% (10)	100% (206)	212; <0,001
ВИЧ-инфекция в гражданском учреждении здравоохранения		28,1% (102)	71,6% (48)	-	45,31; <0,001 (<0,001)
ВИЧ-инфекция в учреждениях ФСИН	в ИК	8,8% (32)	25,4% (17)	-	13,76; <0,001 (<0,001)
	в СИЗО	60,6% (220)	3,0% (2)	-	72,91; <0,001 (<0,001)
	в ЛИУ	2,5% (9)	-	-	-
	в сумме	71,9% (261)	28,4% (19)	-	45,31; <0,001

Туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией наиболее часто выявлялся в 1-й группе в ИК: у 44,1%, ВИЧ-инфекция в СИЗО: у 60,6%, во 2-й группе оба заболевания в гражданском ПТД: у 85,1% и 71,6% соответственно ($P < 0,001$), таблица 2.8.

Таблица 2.9 – Клинико-лабораторная и социальная характеристика пациентов (количественные показатели)

Характеристики	Me (Min, LQ-UQ, Max)			H (df=2); P	(P < 0,05) *
	1-я (n=363)	2-я (n=67)	3-я (n=206)		
Возраст (лет)	32(19, 28-37, 56)	36(21, 32-41, 69)	31(18, 25-39, 62)	17,33; <0,001	2
Индекс массы тела	21,9(15,1, 20,2-23,8, 28,1)	20,8(12,5, 18,6-22,5, 27,7)	21,6(16,9, 20,4-22,9, 27,2)	13,104; 0,001	2
Судимость (количество)	3(1, 2-4, 12)	1(1, 1-2, 4)	2(1, 1-3, 10)	36,593; <0,001	2, 3
Курение (лет)	20(1,5, 15-21, 41)	15(8, 10-20, 50)	17(3,11-22,56)	4,414; 0,108	-
Тюремный «стаж» (лет)	6(0,4, 2,5-10, 25)	8(1, 4-10, 23)	4(0,3, 2-8, 40)	11,374; 0,003	3
Уровень гемоглобина (г/л)	138(65, 122-148, 172)	121(56, 102-139, 167)	142(102, 132-151, 166)	44,708; < 0,001	2, 3
Уровень эритроцитов ($\cdot 10^{12}/л$)	4,42(2,34, 4,0-4,74, 5,85)	3,9(1,78, 3,31-4,5, 5,1)	4,55(3,42, 4,28-4,74, 5,6)	38,391; < 0,001	2, 3
Уровень лейкоцитов ($\cdot 10^9/л$)	5,4(1,6, 4,2-6,8, 18,6)	5,2(1,7, 3,7-7,3, 14,4)	6,6(3,8, 5,2-8,2, 15,0)	40,648; <0,001	3
Уровень палочкоядерных нейтрофилов (%)	6(1, 3-10, 50)	4(1, 2-8, 36)	4(1, 2-8, 36)	14,450; 0,001	3
Уровень сегментоядерных нейтрофилов (%)	48(6, 39-56, 86)	69(31, 51-66, 88)	54(21, 47-61, 77)	66,238; < 0,001	2, 3
Уровень лимфоцитов (%)	34(2, 25-41, 72)	24(4, 13-31, 59)	29(8, 23-35, 57)	32,395; < 0,001	2, 3
Уровень эозинофилов (%)	3(1, 2-5, 21)	3(1, 2-5, 17)	3(1, 2-4, 15)	0,457; 0,79	-
Уровень моноцитов (%)	7(1, 5-10, 21)	7(2, 5-9, 21)	7(2, 5-10, 19)	0,710; 0,699	-
СОЭ (мм/час)	22(2, 10-41, 78)	22(1, 11-38, 80)	17(2, 8-30, 62)	11,267; 0,004	3

*- 1-я группа отличается от группы номер...

Пациенты 1-й группы статистически значимо различались по показателям возраста, ИМТ от больных 2-й группы и по числу судимостей, уровню

гемоглобина, эритроцитов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов от больных 2 и 3-групп, по тюремному «стажу», уровню лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, СОЭ от пациентов 3-й группы, таблица 2.9.

Таблица 2.10 – Показатели иммунного статуса и другие характеристики пациентов 1-й и 2-й групп

Характеристики	1-я (n=363) Me (Min, LQ-UQ, Max)	2-я (n=67) Me (Min, LQ-UQ, Max)	H (df=1); P
Длительность ВИЧ-инфекции (лет)	5 (0,5, 2-9, 20)	5 (1, 2-10, 18)	1,887; 0,167
Уровень тромбоцитов ($\cdot 10^9/\text{л}$)	159,0 (26,0, 101,3-195,3, 544,0)	193,0 (34,0, 160,0-255,8, 432,0)	18,530; <0,001
Уровень CD ₃ ⁺ лимфоцитов кл/мкл	1420 (15, 860-2064, 4334)	980 (132, 576-1353, 2380)	16,129; <0,001
Уровень CD ₄ ⁺ лимфоцитов кл/мкл	303 (2, 130-484, 1590)	278 (12, 140-477, 970)	0,005; 0,946
Уровень CD ₄ ⁺ лимфоцитов (%)	18 (0,4, 10-26, 55)	21,5 (0,3, 12-30, 44)	2,242; 0,134
Уровень CD ₈ ⁺ лимфоцитов кл/мкл	1030 (8, 588-1500, 3628)	800 (199, 629-1237, 2014)	3,778; 0,052
Соотношение CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ лимфоцитов	0,3 (0,01, 0,17-0,49, 2,7)	0,4 (0,05, 0,165-0,593, 1,37)	1,062; 0,303
ЛТИ	4,1 (0,47, 3,0-6,2, 53,0)	3,9 (1,3, 3,3-5,7, 23,0)	0,190; 0,662
Уровень РНК ВИЧ (копий в мкл)	56 000 (0, 3 418-295 596, 21 747 862)	96 400 (0, 10 440-183 545, 9 300 000)	0,748; 0,387

Пациенты 1-й и 2-й группы статистически значимо различались только по уровню тромбоцитов и CD₃⁺ лимфоцитов ($P < 0,001$), таблица 2.10.

Клиническое обследование, диспансерное наблюдение и лечение больных туберкулезом осуществлялось в соответствии [106, 127, 160].

Обследование, лечение и наблюдение больных по поводу ВИЧ-инфекции проводилось в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых и Национальным руководством ВИЧ-инфекция и СПИД [33, 73].

Распределение наблюдаемых больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией, по клиническим формам туберкулеза представлено в таблице 2.11.

Таблица 2.11 – Распределение больных в исследованных группах по клиническим формам

Форма туберкулеза %, (абс.)	1-я (n=363)	2-я (n=67)	3-я (n=206)	χ^2 ; P для DF=1 (ТМФ)
Диссеминированный	9,1% (33)	28,4% (19)	-	17,98; < 0,001 (< 0,001)
Инfiltrативный	62,8% (228)	49,3% (33)	100% (206)	3,807; 0,026 (0,026)
Очаговый	17,6% (64)	9,0% (6)	-	2,519; 0,056 (0,050)
Милиарный	1,1% (4)	-	-	-
Казеозная пневмония	0,6% (2)	-	-	-
Экссудативный плеврит	1,4% (5)	1,5% (1)	-	0,243; 0,311 (0,640)
Туберкулёма	1,1% (4)	7,5% (5)	-	8,279; 0,002
Фиброзно- кавернозный	1,1% (4)	1,5% (1)	-	0,120; 0,365 (0,573)
Цирротический	-	1,5% (1)	-	-
ТВГЛУ	2,8% (10)	1,5% (1)	-	0,032; 0,429 (0,468)
ТПЛУ	1,1% (4)	-	-	-
Бронхов	0,8% (3)	-	-	-
Брюшины	0,3% (1)	-	-	-
Позвоночника	0,3% (1)	-	-	-

У наибольшего числа больных 1-й и 2-й группы в качестве клинической формы выявляется инfiltrативный туберкулез: 62,8% и 49,3% соответственно, причём в 1-й группе больше, чем во 2-й. На втором месте по частоте диссеминированная форма: 9,1% и 28,4% во 2-й группе больше, чем в 1-й (P<**0,001**), таблица 2.11.

Наиболее частой внелегочной локализацией у пациентов 1-й группы был ТПЛУ: у 3,0%, во 2-й - туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов: у 9,0%. При этом туберкулезное поражение селезёнки и печени чаще выявляли во 2-й группе, чем в 1-й: 7,5% и 1,7% (P=**0,009**), 6,0% и 0,6% (P=**0,002**) соответственно. При этом внелёгочной туберкулез выявлялся чаще во 2-й группе – у 1/3 пациентов (31,3%), чем в 1-й - у каждого десятого (11,6%) (P<**0,001**), таблица 2.12.

Таблица 2.12 – Частота и структура внелегочного туберкулеза у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией

Клиническая форма, % (абс.)	1-я (n=363)	2-я (n=67)	χ^2 ; P для DF=1 (ТМФ)
Туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов	1,9% (7)	9,0% (6)	7,28; 0,003 (0,008)
Туберкулез периферических лимфатических узлов	3,0% (11)	4,5% (3)	0,057; 0,406 (0,376)
Туберкулез мозговых оболочек и ЦНС	1,9% (7)	3,0% (2)	0,008; 0,464 (0,422)
Туберкулез глотки	-	3,0% (2)	-
Туберкулез гортани	-	1,5% (1)	-
Туберкулез почки	2,2% (8)	3,0% (2)	0,003; 0,480 (0,479)
Туберкулез яичка	1,9% (7)	-	-
Туберкулез предстательной железы	0,8% (3)	1,5% (1)	0,029; 0,432 (0,493)
Туберкулез селезенки	1,7% (6)	7,5% (5)	5,505; 0,009 (0,017)
Туберкулез печени	0,6% (2)	6,0% (4)	8,455; 0,002 (0,006)
Туберкулез костей и суставов	1,1% (4)	3,0% (2)	0,410; 0,261 (0,237)
Туберкулезный увеит	-	3,0% (2)	-
Полиорганное внелегочное поражение	3,6% (13)	13,4% (9)	9,369; 0,001 (0,003)
Моноорганное внелегочное поражение	8,0% (29)	17,9% (12)	5,356; 0,010 (0,015)
Всего	11,6% (42)	31,3% (21)	16,14; <0,001 (<0,001)

Стадию ВИЧ-инфекции устанавливали на основании клинической классификации в соответствии с Приказом Минздрава России №166 от 17 марта 2006 г. и Национальным руководством ВИЧ-инфекция и СПИД от 2014 г [33, 35]. Соответственно, при ВИЧ-инфекции стадия и фаза заболевания устанавливаются только на основании клинических проявлений.

Таблица 2.13 – Распределение больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией по стадии ВИЧ-инфекции

Стадия	АРВТ	1-я(n=363)%, (абс.)	2-я(n=67)%, (абс.)	χ^2 ; p для DF=1(ТКФ)
4Б	без АРВТ	52,3% (190)	52,2% (35)	0,014; 0,453 (0,546)
	с АРВТ	25,2% (92)	10,4% (7)	6,266; 0,006 (0,004)
4В	без АРВТ	10,5% (38)	28,4% (19)	14,23; <0,001 (<0,001)
	с АРВТ	11,8% (43)	9,0% (6)	0,226; 0,317 (0,328)

В 1-й группе с 4Б стадией получали АРВТ большее число пациентов - 25,2%, чем во 2-й – 10,4%, и, напротив, во 2-й группе не получали АРВТ в 4В стадии наибольшее число больных – 28,4%, чем в 1-й - 10,5% ($P<0,001$), таблица 2.13.

Таблица 2.14 – Вторичная и оппортунистическая патология у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией

Вид патологии, %, (абс.)	1-я(n=363)	2-я(n=67)	χ^2 ; p для DF=1(ТКФ)
Волосатая лейкоплакия языка	1,7% (6)	-	-
Папилломатозная инфекция	3,6% (13)	3,0% (2)	0,014; 0,453 (0,578)
Токсоплазмоз головного мозга	3,3% (12)	1,5% (1)	0,167; 0,342 (0,372)
Пневмоцистная пневмония	1,7% (6)	-	-
Герпетическая инфекция	69,1% (251)	58,2% (39)	2,603; 0,053 (0,055)
Эозинофильный фолликулит	5,5% (20)	4,5% (3)	0,002; 0,480 (0,505)
Грибковое поражение кожи и/или слизистых	95,6% (347)	76,1% (51)	28,37; <0,001 (<0,001)
ЦМВ-инфекция	1,1% (4)	4,5% (3)	2,193; 0,069 (0,079)
Лимфосаркома	-	1,5% (1)	-

У наибольшего числа больных среди вторичной патологии в 1-й группе определялась грибковая инфекция: у 95,6% - больше, чем во 2-й – 76,1% ($P<0,001$). На втором месте по частоте герпетическая инфекция: у 69,1% и 58,2% соответственно, таблица 2.14.

Таблица 2.15 – Сопутствующие заболевания исследованных больных

Сопутствующая патология, % (абс.)	1-я (n=363)	2-я (n=67)	3-я (n=206)	χ^2 ; p для DF=2
Органа зрения	31,1% (113)	3,0% (2)	40,8% (84)	33,6; <0,001
Болезни ЛОР-органов	17,1% (62)	4,5% (3)	17,0% (35)	7,148; 0,028
Стоматологическая патология	3,3% (12)	3,0% (2)	0,5% (1)	4,667; 0,097
Кожи и слизистых (кроме указанных в других разделах)	33,9% (123)	1,5% (1)	21,8% (45)	33,91; <0,001
Органов дыхания	5,8% (21)	6,0% (4)	2,4% (5)	3,559; 0,169
Болезни сердца	1,4% (5)	-	7,8% (16)	19,36; <0,001
Болезни сосудов	15,2% (55)	3,0% (2)	10,7% (22)	8,546; 0,014
Болезни ЖКТ	19,3% (70)	29,9% (20)	27,2% (56)	6,651; 0,036
Болезни мочеполовой системы	5,2% (19)	10,4% (7)	9,2% (19)	4,476; 0,107
Суставов и костей	18,7% (68)	3,0% (2)	21,4% (44)	11,98; 0,003
Эндокринная патология	1,4% (5)	-	1,0% (2)	1,033; 0,597
Неврологическая патология	28,4% (103)	6,0% (4)	21,4% (44)	16,64; <0,001
Последствия травм головного мозга	6,1% (22)	-	13,1% (27)	15,43; <0,001
Психические нарушения	8,0% (29)	-	7,3% (15)	5,668; 0,059

Среди сопутствующей патологии в 1-й группе чаще выявлялось поражение кожи и слизистых – 33,9%, на втором месте поражение и заболевания вспомогательного аппарата и органа зрения – 31,1%. Во 2-й группе наиболее часто выявлялись поражения ЖКТ – 29,9%, на втором месте – болезни МПС: 10,4%. Для 3-й группы характерно поражение и заболевания вспомогательного аппарата и органа зрения – 40,8%, на втором месте по частоте: болезни ЖКТ – 27,2%, таблица 2.15.

Для пациентов 1-й и 2-й групп характерно наличие хронического вирусного гепатита: «С» у 46,6%, «В и С» у 36,1% и «С» у 58,2%, «В и С» у 19,4% соответственно. Для 3-й группы наличие хронического вирусного гепатита нехарактерно, таблица 2.16.

Таблица 2.16 – Характеристика пациентов по наличию хронического вирусного гепатита

Вирусный гепатит, % (абс.)	1-я(n=363)	2-я(n=67)	3-я(n=206)	χ^2 ; p;
«С»	46,6% (169)	58,2% (39)	7,8% (16)	104; <0,001
«В и С»	36,1% (131)	19,4% (13)	1,0% (2)	83,68; <0,001
«В и D»	0,3% (1)	-	-	-
«В, С и D»	0,8% (3)	-	-	-
«В»	5,5% (20)	1,5% (1)	2,4% (5)	4,471; 0,107
нет *	10,7% (39)	20,9% (14)	88,8% (183)	351,8; <0,001

* данных нет или антитела к ХВГ не обнаружены.

2.4. Методы исследования

Всем больным проводилось комплексное обследование, применялись стандартные общепринятые во фтизиатрической практике методы: клиническое обследование больного, микроскопическое и микробиологическое исследование мокроты на МБТ и неспецифическую патогенную микрофлору, рентгенологическое исследование, кожные иммунологические пробы, клинические анализы крови и мочи, микробиологическая диагностика с определением ЛУ МБТ, рентгено-томографическое исследование, бронхоскопия, исследование функций печени и почек, сердечнососудистой и дыхательной систем.

Общее клиническое обследование больных включало в себя анамнез болезни и жизни больного, а также физикальные методы. В анамнезе болезни большое внимание уделялось времени диагностики, длительности течения ВИЧ-инфекции и туберкулеза, путям заражения, срокам первичного заболевания, их стадии и клинической форме сочетанной патологии, а также фиксация жалоб на момент обследования. В каждом конкретном случае обращалось внимание на возможный контакт с больными туберкулезом. Обязательным являлось уточнение характера течения процесса до поступления в стационар, длительность и схема предшествующей АРВТ и противотуберкулезной терапии. Учитывались данные ЛУ МБТ, полученные на предыдущих этапах лечения, а также сведения о

переносимости АРВТ и ПТП. Оценивалось наличие вторичных, сопутствующих заболеваний, особенно органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, печени, почек, органов зрения, слуха и остальных органов и систем. Уточнялись вредные привычки больного: злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков, табакокурение, «чифиризм».

Оценивалось состояние слизистых оболочек и кожи. Выявлялись вирусные и грибковые поражения, рубцовые изменения на коже (послеоперационные) и в области периферических лимфатических узлов. Оценивалось (при пальпации) состояние периферических лимфатических узлов, костно-мышечной системы, желудочно-кишечного тракта, наличие менингеальных симптомов и т.д.

Степень тяжести туберкулезного процесса и выраженности интоксикационного синдрома определялась на основании данных клинического обследования и лабораторных данных, характеризующих начало и течение заболевания.

По степени выраженности клинических проявлений устанавливали:

1-я степень – клинические проявления отсутствуют, когда у больных: нет жалоб, отсутствует синдром интоксикации (температура тела нормальная) и бронхолегочные проявления болезни (нет кашля, дыхание в легких везикулярное), анализ периферической крови без патологических изменений.

2-я степень – клинические проявления слабо выражены, когда у больных синдром интоксикации проявлялся небольшой слабостью, повышенной утомляемостью и периодическим подъемом температуры тела до субфебрильных цифр по вечерам. У пациентов, имеющих в анамнезе табакокурение, сохранялся «привычный» кашель с единичными плевками мокроты в утренние часы, интенсивность кашля, как правило, не менялась. При аускультации патологические явления не определялись. В гемограмме отмечалось лишь повышение СОЭ до 15-20 мм в час при неизменной формуле.

3-я степень – клинические проявления умеренно выражены, когда у больных общее состояние было относительно удовлетворительным, симптомы интоксикации были выражены незначительно. Отмечалось снижение

работоспособности, повышенная утомляемость, потливость по ночам. Температура тела носила субфебрильный характер, не превышая 37,5° С. Практически у всех больных были бронхолегочные проявления заболевания, как-то кашель сухой или с выделением небольшого количества слизисто-гноной мокроты. При физикальном исследовании в легких выслушивались сухие и/или локальные мелкопузырчатые хрипы. В периферической крови был умеренный лейкоцитоз в пределах 8-11 тысяч и СОЭ – 20-40 мм в час.

4-я степень – клинические проявления выражены, когда у больных общее состояние тяжелое и симптомы интоксикации выражены. Температура тела была фебрильная до 39-40° С. Больных беспокоили сильные ознобы, подчас проливные поты, потеря аппетита, дефицит массы тела до 10-20 кг. Была резко выражена слабость и адинамия. Больные не могли себя обслуживать и находились на строгом постельном режиме. Появлялся кашель, вначале сухой, надсадный, переходящий затем во влажный. Нередко с выделением большого количества слизисто-гноной мокроты. Тяжесть заболевания усугублялась выявлением у всех больных выраженных симптомов дыхательной недостаточности: одышки, тахикардии, акроцианоза.

Таблица 2.17 – Распределение больных по степени выраженности клинических проявлений

Группы, % (абс.)	1-я (n=363)	2-я (n=67)	3-я (n=206)	χ^2 ; p;
Отсутствуют	12,9% (47)	-	25,2% (52)	28,92; <0,001
Слабо выраженные	29,2% (106)	19,4% (13)	40,3% (83)	12,73; 0,002
Умеренно выраженные	27,3% (99)	38,8% (26)	34,0% (70)	5,119; 0,077
Сильно выраженные	30,6% (111)	41,8% (28)	0,5% (1)	86,39; <0,001

У наибольшего числа больных 3-й группы в четверти случаев (25,2%) клинические проявления отсутствовали и слабовыраженными были у 40,3%. Выраженные клинические проявления чаще выявлялись во 2-й группе (41,8%) и в 1-й (30,6%), чем в 3-й (0,5%) (P<0,001), таблица 2.17.

Таблица 2.18 – Изменения на ЭКГ в наблюдаемых группах

Изменения на ЭКГ, %, (абс.)	Нарушение проводимости	Нарушения ритма	Нарушения ритма и проводимости	Другая патология на ЭКГ	Норма
1-я (n=363)	13,8% (50)	18,5% (67)	7,7% (28)	3,3% (12)	56,7% (206)
2-я (n=67)	13,4% (9)	7,5% (5)	19,4% (13)	9,0% (6)	50,7% (34)
3-я (n=206)	13,6% (28)	19,9% (41)	5,8% (12)	3,9% (8)	56,8% (117)
χ^2 ; p для DF=2	0,008; 0,996	10,12; 0,006	12,63; 0,002	4,637; 0,098	0,882; 0,643

Наиболее часто в 1-й группе фиксировалась нормальная ЭКГ – 56,7% случаев, как и во 2-й и 3-й группе. Среди патологии: нарушение ритма наиболее часто определялось в 1-й группе – 18,5% и в 3-й – 19,9% ($P=0,006$), нарушения ритма и проводимости во 2-й – 19,4% ($P=0,002$), таблица 2.18.

В осадке мочи у пациентов с туберкулезом, число больных с протеинурией наибольшее в 1-й – 66,1%, 2-й – 61,2%, чем в 3-й – 42,7%. Лейкоцитурия напротив, чаще определяется во 2-й группе – у 62,7% пациентов, чем в 1-й – 27,5% и 3-й – 35,9% ($P<0,001$), таблица 2.19.

Таблица 2.19 – Анализ осадка мочи у больных в наблюдаемых группах

Характер осадка мочи, %, (абс.)	1-я (n=363)	2-я (n=67)	3-я (n=206)	χ^2 ; p для DF=2 (1)
Протеинурия	66,1% (240)	61,2% (41)	42,7% (88)	29,85; <0,001
Цилиндрuria	28,1% (102)	22,4% (15)	30,6% (63)	1,69; 0,429
Лейкоцитурия	27,5% (100)	62,7% (42)	35,9% (74)	31,66; <0,001
Эритроцитурия	19,0% (69)	17,9% (12)	14,6% (30)	1,813; 0,403
Оксалатурия	20,1% (73)	-	22,8% (47)	0,427; 0,257
Уратурия	7,7% (28)	-	7,8% (16)	0,019; 0,444
Фосфатурия	6,1% (22)	-	4,9% (10)	0,169; 0,341 (0,346)
Трипельфосфатурия	0,8% (3)	-	-	-
Норма	19,3% (70)	23,9% (16)	25,2% (52)	2,957; 0,228

Особое место при обследовании больных уделялось микробиологической диагностике выявления МБТ в соответствии [106, 160].

Всем больным трехкратно исследовали мокроту, дополнительно другой патологического материала, а также смывы бронхиальной жидкости при бронхоскопии люминесцентной микроскопии на наличие МБТ. Производили посев данного материала на плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финна-2 или Грисса с последующим определением чувствительности выделенных культур МБТ к ПТП. Промывные воды бронхов исследовались при отсутствии мокроты или проводились аэрозольные ингаляции с хлоридом натрия. Затем в процессе лечения исследование мокроты производилось ежемесячно методами микроскопии и посева с количественной оценкой массивности выделения МБТ.

Если был заподозрен внелегочной туберкулез, то материалом для микробиологического исследования служили спинномозговая жидкость (СМЖ), плевральный экссудат, моча, кал, отделяемое из свищей.

Выявление ДНК МБТ и определение мутаций, ответственных за устойчивость к рифампицину проводили с помощью картриджной тест-системы Xpert MTB/Rif (Cepheid, США).

В результате микробиологического исследования среди 362 (один пациент отказался от сдачи мокроты в категоричной форме) больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией находящихся на лечении в туберкулезном учреждении ФСИН у 44,8% (162/362) пациентов методом микроскопии и у 66,0% (239/362) посева были обнаружены МБТ.

Скудное бактериовыделение методом посева было обнаружено у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией находящихся на лечении в туберкулезном учреждении ФСИН у 52,3% (125/239, умеренное у 26,4% (63/239) и обильное у 21,3% (51/239).

По характеру чувствительности МБТ к ПТП выделены:

- МБТ чувствительные ко всем ПТП (ЛЧ);
- МБТ устойчивые к одному ПТП (МР);
- МБТ полирезистентные к основным ПТП (ПР О ПТП) с устойчивостью более чем к одному ПТП, но не к сочетанию H+R;

- МБТ полирезистентные к сочетанию основных и резервных ПТП (ПР О+Р ПТП);
- МБТ с МЛУ (с устойчивостью к сочетанию Н+R независимо от наличия резистентности к другим препаратам) к основным ПТП (МЛУ О ПТП);
- МБТ с МЛУ (с устойчивостью к сочетанию Н+R независимо от наличия резистентности к другим препаратам) к сочетанию основных и резервных ПТП (МЛУ О+Р ПТП);
- МБТ с ШЛУ – сочетание устойчивости к Н, R, инъекционным препаратам (К, А, Саp) и Fq с другими противотуберкулезными препаратами.

Лекарственно-чувствительные штаммы МБТ были выявлены у 34,7% (83/239) больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией находящихся на лечении в туберкулезном учреждении ФСИН и лекарственно-устойчивые у 65,3% (156/239).

Характер ЛУ МБТ у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в туберкулезном учреждении ФСИН выглядел следующим образом:

- МР МБТ к одному ПТП выявлена у 9,0% (14/156) больных;
- ПР МБТ к 2-м и более ПТП, но не к сочетанию Н+R, выявлена у 21,2% (33/156);
- МЛУ МБТ к сочетанию Н+R с другими ПТП (включая ШЛУ МБТ) выявлена у 69,9% (109/156) больных;
- ШЛУ МБТ выявлена у 9,0% (14/156) больных.

Динамика изменения числа больных с видом ЛУ МБТ у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией находящихся на лечении в туберкулезном учреждении ФСИН за время наблюдения представлена на рисунке 2.2.

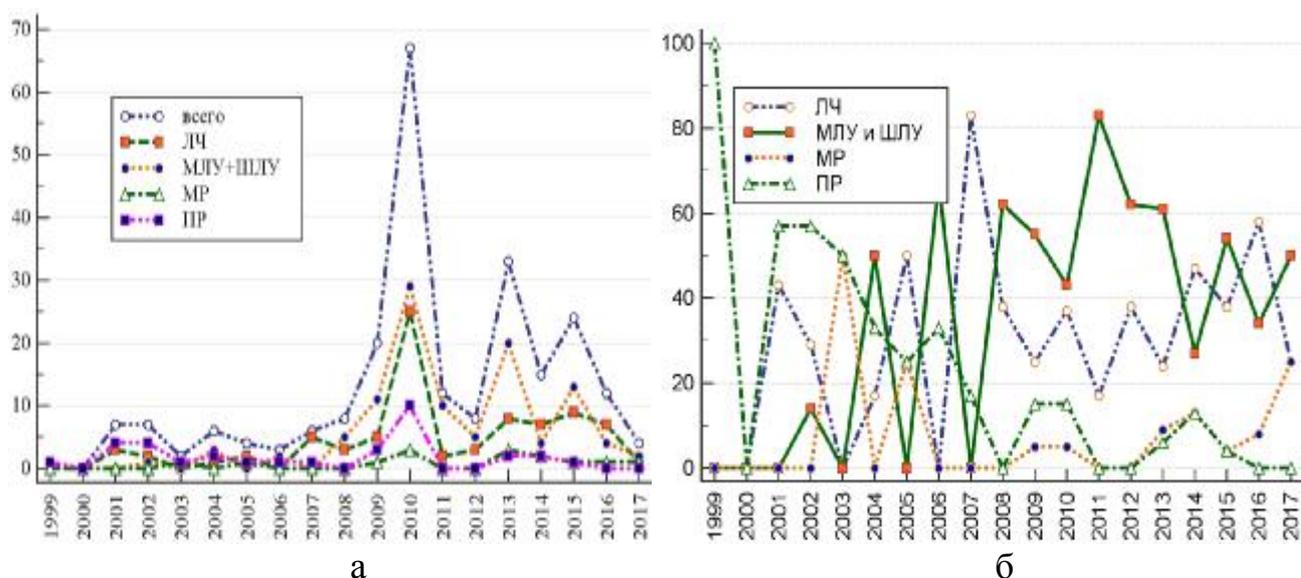


Рисунок 2.2 - Динамика изменения числа больных по виду ЛУ МБТ 1-й группы
(а – абс., б - %)

Таблица 2.20 – Структура неспецифической флоры обнаруженной в мокроте

Число обследованных, % (абс.)	1-я (n=58)	2-я (n=26)	χ^2 ; p для DF=1 (ТМФ)
От общего количества	16,0% (58)	38,8% (26)	-
Рода Candida	81,0% (47)	88,5% (23)	0,279; 0,299 (0,307)
Рода Neisseria	48,3% (28)	-	-
Str. Pneumonia	32,8% (19)	-	-
Str. Viridans	34,5% (20)	30,8% (8)	0,007; 0,467 (0,471)
Staph. Aureus	15,5% (9)	-	-
Сем. Enterobacteriaceae	6,9% (4)	-	-
Рода Citrobacter	1,7% (1)	-	-
Str. Angemolyticus	-	3,8% (1)	-
Str. Acidominimus	-	3,8% (1)	-
Enterobacter aerogenes	3,4% (2)	-	-
Enterobacter freuclii	1,7% (1)	-	-
Staph. Saprophyticus	1,7% (1)	-	-
Сем. Enterococcus	1,7% (1)	-	-
Str. Pyogenes	1,7% (1)	-	-
Proteus mirabilis	1,7% (1)	-	-
Рода Corynebacterium	5,2% (3)	-	-
Грам (+) кокковая флора	1,7% (1)	-	-
Рода Pseudomonas	3,4% (2)	-	-
Неферментирующие грам (-) палочки	1,7% (1)	-	-
Неферментирующие грам(+) палочки	1,7% (1)	-	-
В-гемолитический стрептококк	1,7% (1)	-	-
Рода Campylobacterium	1,7% (1)	-	-
E. Coli	-	7,7% (2)	-
Моноинфекция	13,8% (8)	73,1% (19)	26,27; <0,001
Полимикробное сочетание	86,2% (50)	26,9% (7)	(<0,001)

У 84 пациентов 1 и 2 групп проводилось исследование неспецифической флоры в мокроте. У наибольшего числа больных по структуре неспецифической флоры обнаруживались грибки рода *Candida*: 81,0% и 88,5% в 1-й и 2-й группах соответственно.

При этом в 1-й чаще обнаруживалось полимикробное сочетание, а во 2-й – моноинфекция ($P < 0,001$), таблица 2.20.

Иммунологическое тестирование на туберкулез выполнено у 85 больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией. В качестве теста использован аллерген туберкулезный рекомбинантный в соответствии [106].

В качестве функциональных показателей изучались: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), соотношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и жизненной емкости легких ($ОФВ_1/ЖЕЛ\%$) – он же тест Тиффно, пиковая объемная скорость форсированного выдоха на уровне 25%, 50% и 75% ЖЕЛ ($МОС_{25\%}$, $МОС_{50\%}$, $МОС_{75\%}$), средняя скорость средней части форсированного выдоха ($СОС_{25-75\%}$), соотношение $ПОС/МОС_{50\%}$, соотношение $ОФВ_1/ПОС$. Исследования выполнялись на компьютерной диагностической системе «Валента» с датчиком открытого типа (изготовитель: ООО НПП «Нео», Россия).

При оценке основных спирографических показателей кривой поток – ОФВ применялись должные величины R. Knudsen и соавт [508].

Контроль функции печени проводился ежемесячно, при необходимости – чаще. Исследовалась белковообразующая, пигментообразующая и ферментативная функция печени с помощью определения в крови общего белка, альбуминов, фракций глобулинов, билирубина, аланиновой и аспарагиновой трансаминазы. Выявлялись маркеры вирусных гепатитов В и С (методом ИФА определяли HBsAg, анти-HBs, анти-HBc, анти-HCV; методом ПЦР определяли - ДНК HBV, РНК HCV).

Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливался на основании выявления антител к ВИЧ с использованием метода иммуноблотинга.

Вирусную нагрузку определяли по количеству копий РНК в 1 мл плазмы крови. Для этого использовалась тест система - Abbot Real Time HIV-1 (линейный диапазон от 40 до 10^7 копий/мл).

Иммунологическое исследование включало определение абсолютного и относительного количества содержания CD_4^+ лимфоцитов у 302 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и CD_8^+ лимфоцитов клеток в мкл периферической крови. Для этого использовался метод проточной цитофлюорометрии (FacScan, Becton Dickinson) с использованием моноклональных антител фирмы Becton Dickinson.

Иммунный статус был определен у 302 больных 1-й группы и у 62 2-й группы.

Соответственно в 1-й группе выделены подгруппы по степени иммуносупрессии в зависимости от исходного количества CD_4^+ лимфоцитов, таблица 2.21.

Таблица 2.21 – Распределение наблюдаемых больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией по количеству CD_4^+ лимфоцитов в мкл периферической крови

Число CD_4^+ лимфоцитов в мкл	1-я (n=302), % (абс.)	2-я (n=62), % (абс.)
Менее 100	20,5% (62)	17,7% (11)
От 100 до 199	16,6% (50)	16,1% (10)
От 200 до 349	18,5% (56)	29,0% (18)
От 350 до 499	20,9% (63)	14,5% (9)
500 и более	23,5% (71)	22,6% (14)

Вторичные заболевания выявлялись с помощью использования специальных микробиологических и микологических методов. Методом ИФА определялись специфические антитела, а методом ПЦР - ДНК в мокроте, крови, моче, СМЖ, плевральном экссудате.

Проводилось УЗИ органов грудной клетки и брюшной полости для выявления внелегочных поражений туберкулезной или сопутствующей

патологии, эзофагогастродуоденоскопия, компьютерная томография головного мозга, плевральная и спинномозговая пункция.

Для морфологической верификации туберкулеза или других вторичных заболеваний производились различные виды биопсий с комплексным цитологическим и морфологическим изучением биопсийного материала.

Лечение больных основывалось на данных комплексного клинико-рентгенологического и лабораторных методов обследования. При этом учитывались характер туберкулезного процесса, обширность казеозно-деструктивных изменений в легких, массивность выделения МБТ, ЛУ МБТ, наличие сопутствующей патогенной микрофлоры, выраженность интоксикационного и других синдромов, осложняющих течение основного заболевания.

Всем больным, находившимся под наблюдением, проводили контролируемую химиотерапию, в соответствии с действующим на то время нормативными документами:

- Ведомственными: приказ МВД РФ от 06.03.1995 № 85 «О мерах по совершенствованию противотуберкулезной помощи в местах лишения свободы МВД России», приказ МВД РФ от 23.12.1997 № 838 «Об утверждении инструкции о порядке оказания противотуберкулезной помощи лицам, находящимся в местах содержания под стражей и отбывающим уголовные наказания в учреждениях уголовно-исполнительной системы (УИС) МВД России», приказ Министерства юстиции РФ (Главное управление исполнения наказаний) от 30.06.2000 г. № 110 «О мерах по совершенствованию профилактики и лечения ВИЧ-инфекции в учреждениях УИС Минюста России, «Химиотерапия больных туберкулезом» - временные методические рекомендации ГУИН Минюста РФ. 2002 г., методические рекомендации по химиотерапии впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом лёгких и больных с рецидивами деструктивного туберкулеза с бактериовыделением в учреждениях уголовно-исполнительной системы Российской Федерации – ФСИН Минюста РФ от 14.09.2006 г [83, 104, 105, 107, 166];

- Федеральными: приказ Минздрава РФ от 02.02.1998 г. № 33 «Об утверждении стандартов (модели протоколов) лечения больных туберкулезом», приказ Минздрава России №109 от 21 марта 2003 г., Национальным Руководством по фтизиатрии от 2007 г. [160], «Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации» приказ Минздрава РФ от 15.11.2012 г. № 932, приказ Минздрава РФ от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания», Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией от 2016 г [106, 109, 111, 127, 158, 160].

Интенсивная фаза химиотерапии у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией, проводилась у осуждённых, находящихся в МЛС в туберкулезных отделениях филиала «Туберкулезная больница» ФКУЗ МСЧ-43 ФСИН России, гражданские пациенты получали стационарное лечение в Кировском клиническом противотуберкулезном диспансере.

Фаза продолжения лечения, до окончания основного курса лечения, и противорецидивное лечение проводилось в контролируемых амбулаторных условиях под наблюдением фтизиатра как на амбулаторном участке филиала «Туберкулезная больница» ФКУЗ МСЧ-43 ФСИН России, так и на амбулаторном участке Кировского клинического противотуберкулезного диспансера.

Оценка эффективности лечения больных в наблюдаемых подгруппах 1-й группы проводилась по клиническим, микробиологическим и рентгенологическим параметрам. При этом учитывалась частота и сроки купирования клинических проявлений, прекращения бактериовыделения по методу микроскопии и посева мокроты с учетом данных лекарственной чувствительности МБТ, рассасывание инфильтративных изменений и уменьшение каверн в легких в течение 12 месяцев лечения.

Побочные реакции у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН, были выявлены в 90,4% (328/363) случаев: чаще в виде токсико-аллергических реакций у 54,8%. При этом среди получающих ПТП

совместно с АРВТ побочные реакции определялись чаще – у 95,6%, чем у получающих ПТП без АРВТ – у 87,3% больных.

Побочное действие лекарственных средств на пациентов нами разделено по степени выраженности на 4 категории:

- отсутствует: побочное действие отсутствует;
- слабое: побочное действие ПТП есть, субъективно не ощущается, регистрируется врачом, не опасно и не требует отмены препарата;
- умеренное: побочное действие ПТП есть, субъективно ощущается, регистрируется врачом, не опасно и требует отмены препарата;
- сильное: побочное действие ПТП есть, субъективно ощущается, регистрируется врачом, опасно для жизни, требует отмены препарата и лечения в палате интенсивной терапии.

Оценка эффективности основного курса химиотерапии туберкулеза проводилась по динамике клинических проявлений, оценке показателей прекращения бактериовыделения по микроскопии и посева мокроты на питательные среды, а также рассасывания инфильтративных изменений, закрытию каверн и формированию остаточных изменений в легких, во внутригрудных лимфатических узлах и других органах по данным рентгено-томографического исследования и УЗИ.

АРВТ назначалась врачом-инфекционистом [33, 35]. Из 363 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, находящихся в лечебном учреждении ФСИН, АРВТ получали 135 (37,2%) пациентов.

Эпидемиологическое исследование заключалось в изучении уровня заболеваемости, распространенности, смертности и их динамики у больных с туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, а также с туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в России и во ФСИН РФ по данным отчетов, представленных в статистических отчетных формах федерального статистического наблюдения №8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», №33 «Сведения о больных туберкулезом» и №61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», ФСИН-6 (МЕД-1) «Сведения о социально значимых заболеваниях у лиц, содержащихся в

учреждениях уголовно-исполнительной системы, и отдельных показателях деятельности медицинской службы», в соответствии с принятой методикой [135].

Качество жизни, зависимое от здоровья (КЖ), – интегральный показатель, отражающий степень адаптации человека к заболеванию и возможность выполнения им привычных функций на работе и в быту. Другими словами, КЖ – это субъективный показатель удовлетворения личных потребностей человека [563].

Для оценки КЖ использовалась анкета SF-36, прошедшая полный цикл языковой адаптации. Анкета SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в 8 компонентов: физическая активность (PF); роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (RP); физическая боль (BP); общее восприятие здоровья (GH); жизнеспособность (VT); социальная активность (SF); роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (RE); психическое здоровье (MH). Оценка производится по 100-балльной шкале: чем выше балл, тем выше качество жизни. Перевод на русский язык и апробация методики были проведены Институтом клинико-фармакологических исследований (Санкт-Петербург).

Анализ 30 летальных случаев проведен по материалам протоколов вскрытий умерших больных, находящихся под нашим наблюдением. За основу патоморфологического распределения больных принята классификация клинико-анатомических форм туберкулеза, утвержденная Приказами Минздрава России №324 от 22 ноября 1995 г. и №109 от 21 марта 2003 г. [106].

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В РОССИИ И В УЧРЕЖДЕНИЯХ ФСИН РОССИИ

3.1. Заболеваемость, распространенность, смертность у больных туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, а также туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в России и в ФСИН

В период с 2010 по 2020 годы наблюдался рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией в РФ с последующим снижением (43,8→69,0→41,1 на 100 тыс. населения), в том числе во ФСИН (985→1589→989,1 на 100 тыс. среднесписочной численности), а также туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в РФ (6→8,7→6,8 на 100 тыс. населения), во ФСИН рост (193,3→211,7 на 100 тыс. среднесписочной численности).

При этом отмечалось снижение заболеваемости туберкулезом: в РФ (76,9→32,4 на 100 тыс. населения), во ФСИН (1302→720,5 на 100 тыс. среднесписочной численности).

При сравнении данных установлено стабильное 32-кратное (Me) превышение заболеваемости туберкулезом с ВИЧ-инфекцией во ФСИН по сравнению с гражданским населением России, при этом стоит отметить превышение заболеваемости во ФСИН на 100 тыс. населения всего в 6,2 раз (Me), таблица 3.1.

В РФ и во ФСИН происходит умеренное увеличение заболеваемости ВИЧ-инфекцией с прогнозом до 64,1 на 100 тыс. населения и 1478,2 на 100 тыс. среднесписочной численности и туберкулезом с ВИЧ-инфекцией до 8,7 и 284,3 на 2023 год соответственно. Происходит это на фоне выраженной тенденции к снижению заболеваемости туберкулезом в РФ и в УИС, с прогнозом на 2023 год 23,2 на 100 тыс. населения и 396,3 на 100 тыс. среднесписочной численности, рисунок 3.1.

Таблица 3.1 – Заболеваемость у больных туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, а также с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в России и во ФСИН

Показатели (x 100 000) по годам	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
ВИЧ в РФ общая	43,8	47,1	52,9	56,9	63,4	68,5	59,2	58,4	69,0	64,5	41,1
ВИЧ в УИС*	985	1021	1260	1233	1289	1589	1463	1471	1534,2	1315,9	989,1
ТБ в РФ общая	76,9	73,0	68,1	63,0	59,5	57,7	53,3	48,3	44,4	41,2	32,4
ТБ в РФ без УИС	67,7	64,7	61,0	56,6	54,0	52,8	48,7	44,4	41,1	38,2	29,9
ТБ только УИС	9,2	8,2	7,1	6,5	5,5	5,0	4,5	3,9	3,4	3,0	2,4
ТБ без ВИЧ в РФ	60,2	55,7	51,9	46,7	43,5	41,2	37,3	33,4	30,1	27,4	21,3
ТБ у ВИЧ(+) в РФ	1816,6	1909,2	1943,6	2006,3	2070,2	2071,8	1897,6	1779,6	1764,3	1667,4	1185,0
ТБ в УИС*	1302	1299	1175	1117	984	934	877	785	725	702	720,5
ТБ в УИС (СИЗО)*	1508	1588	1416	1333	1269	1343	1384	1363	1262	1251	2019,2
ТБ в УИС (ИУ)*	1213	1180	1086	1018	851	741	642	538	494	465	382,4
ВИЧ/ТБ в РФ всего	7,4	8,3	8,6	9,4	9,9	11,0	9,9	9,6	9,7	9,4	7,4
ВИЧ/ТБ в РФ без УИС	6	7	7,5	7,9	8,7	8,1	8,4	8,3	8,5	8,4	6,8
ВИЧ/ТБ в УИС	1,4	1,6	1,3	1,6	1,3	1,5	1,5	1,3	1,2	1,0	0,6
ВИЧ/ТБ в УИС (общая)*	193,3	222,8	264,4	255,4	252,7	278,6	291,8	261,3	294,9	268,9	211,7
ВИЧ/ТБ в УИС (СИЗО)*	171	212,7	236,8	260,4	294,7	339,3	295,5	393,5	723,6	666,6	517,4
ВИЧ/ТБ в УИС (ИУ)*	203	227	276,2	253,2	233,3	250,1	290,1	204,8	204,0	179,7	132,2

* - на 100 000 среднесписочной численности

Установлена выраженная тенденция к увеличению заболеваемости туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в СИЗО (прогноз на 2023 год – 753,0 на 100 тыс. среднесписочной численности) и умеренное снижение в ИУ УИС (165,6 на 100 тыс. среднесписочной численности). Это объясняется увеличением числа больных ВИЧ-инфекцией в общегражданской популяции РФ и выявление их при скрининговом обследовании после ареста в СИЗО.

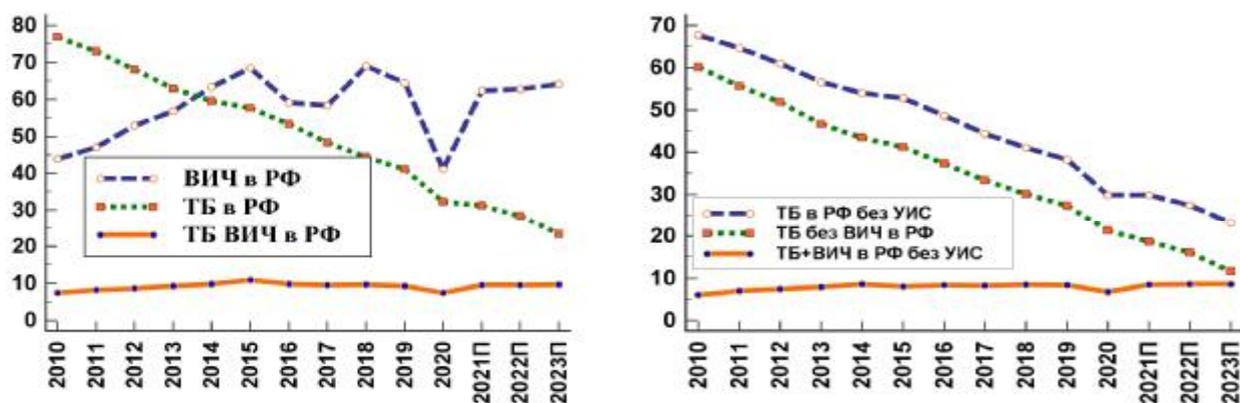


Рисунок 3.1 – Заболеваемость и её прогноз для ВИЧ-инфекции, туберкулеза и сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции в РФ

Таблица 3.2 – Показатели динамики заболеваемости и прогноз у больных туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в России и во ФСИН

Показатели динамики	АП	СА Н	ТП (%)	СТП (%)	тенде нция	прогноз		
						2021г	2022г.	2023г.
ВИЧ в РФ общая	9,4	0,9	18,0	1,7	↑↑	62,4	62,8	64,1
ВИЧ-инфекция в УИС	243,0	24,3	20,9	1,9	↑↑	1432,2	1448,1	1478,2
ТБ в РФ общая	-41,5	-4,1	-53,9	-7,4	↓↓↓	31,3	28,4	23,4
ТБ в РФ без УИС	-34,9	-3,5	-51,2	-6,9	↓↓↓	29,9	27,5	23,2
ТБ только УИС	-6,6	-0,7	-76,1	-12,3	↓↓↓	1,4	1,0	0,2
ТБ без ВИЧ в РФ	-36,9	-3,7	-62,3	-9,0	↓↓↓	18,7	16,1	11,6
ТБ у ВИЧ(+) в РФ	-480,8	-48,1	-23,2	-2,6	↓↓	1539,8	1501,7	1446,7
ТБ в УИС	-674,2	-67,4	-51,8	-7,0	↓↓↓	561,0	514,0	396,3
ТБ в УИС (СИЗО)*	83,7	8,4	6,0	0,6	↔	1480,8	1486,6	1496,8
ТБ в УИС (ИУ)*	-905,3	-90,5	-73,3	-11,6	↓↓↓	239,6	175,6	66,7
ВИЧ/ТБ в РФ всего	0,7	0,07	8,4	0,8	↔	9,6	9,6	9,7
ВИЧ/ТБ в РФ без УИС	1,2	0,1	16,6	1,5	↑↑	8,5	8,6	8,7
ВИЧ/ТБ в УИС	-0,6	-0,06	-39,8	-5,0	↓↓	0,9	0,9	0,8
ВИЧ/ТБ в УИС (общая)	38,1	3,8	16,2	1,5	↑↑	277,0	279,7	284,3
ВИЧ/ТБ в УИС (СИЗО)	479,5	48,0	357,9	12,8	↑↑↑	661,5	695,0	753,0
ВИЧ/ТБ в УИС (ИУ)	-72,7	-7,3	-28,0	-3,3	↓↓	179,4	174,6	165,6

Здесь и далее: АП – абсолютный прирост (снижение), САП – средний абсолютный прирост (снижение), ТП – темп прироста (снижения) (2010-2020 г.), СТП – среднегодовой темп прироста (снижения), ↑↑ или ↓↓ – умеренная, ↑↑↑ или ↓↓↓ – выраженная, ↔ – стабильная.

В РФ и во ФСИН происходит умеренное увеличение заболеваемости ВИЧ-инфекцией с прогнозом до 64,1 на 100 тыс. населения и 1478,2 на 100 тыс. среднесписочной численности и туберкулезом с ВИЧ-инфекцией до 8,7 и 284,3 на 2023 год соответственно. Происходит это на фоне выраженной тенденции к снижению заболеваемости туберкулезом в РФ и в УИС, с прогнозом на 2023 год 23,2 на 100 тыс. населения и 396,3 на 100 тыс. среднесписочной численности. Стоит обратить внимание на выраженную тенденцию к увеличению заболеваемости туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в СИЗО (прогноз на 2023 год – 753,0 на 100 тыс. среднесписочной численности) и умеренное снижение в ИУ УИС (165,6 на 100 тыс. среднесписочной численности). Это объясняется увеличением числа данных больных в общегражданской популяции РФ и выявление их при скрининговом обследовании после ареста в СИЗО, таблица 3.2., рисунок 3.2.

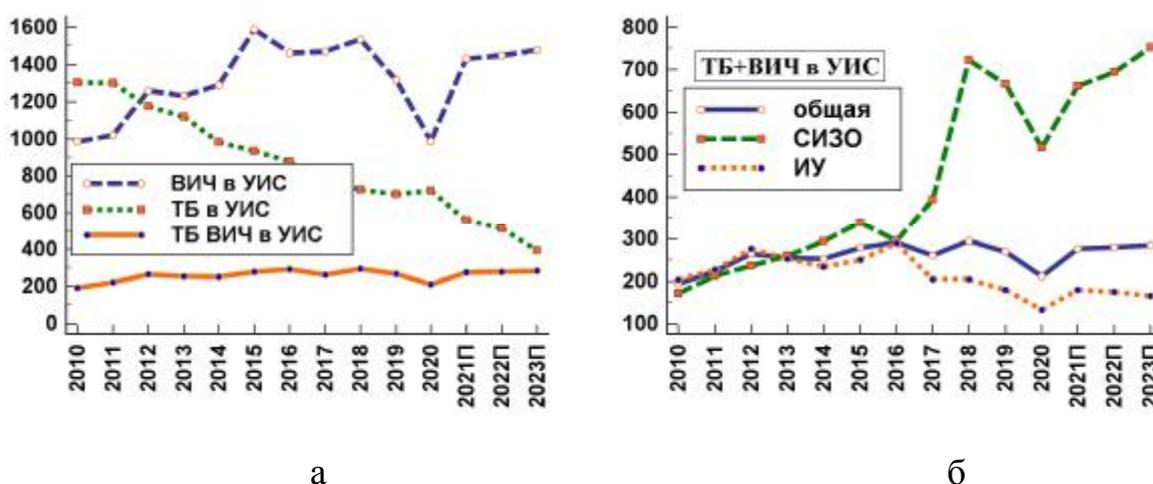


Рисунок 3.2 – Заболеваемость и её прогноз для ВИЧ-инфекции, туберкулеза и сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции (а - УИС РФ, б - в УИС РФ по виду исправительного учреждения)

В РФ и во ФСИН увеличивается распространенность ВИЧ-инфекции с 2010 по 2020 годы: с 248,1 до 498,8 на 100 тыс. населения и с 6697,1 до 10512,8 на 100 тыс. среднесписочной численности с постепенным уменьшением различия между ними с 27 до 21 раз, а также туберкулеза с ВИЧ-инфекцией: с 14,8 до 17,3 на 100 тыс. населения и с 619,8 до 755,5 на 100 тыс. среднесписочной численности с постепенным увеличением различия между ними с 42 до 44 раз. Отмечается

снижение распространенности туберкулеза в РФ и во ФСИН: с 177,5 до 70,3 на 100 тыс. населения и с 4677,7 до 2314,4 на 100 тыс. среднесписочной численности с постепенным увеличением различия между ними с 26 до 33 раз. Стоит отметить увеличение доли больных коинфекцией ВИЧ/ТБ в УИС, среди больных туберкулезом с 13,3% до 32,6%, таблица 3.3.

Таблица 3.3 – Распространенность туберкулеза, ВИЧ-инфекции, туберкулеза с ВИЧ-инфекцией в России и во ФСИН

Показатели (х 100 000) по годам	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
ВИЧ-инфекция в РФ	248,1	274,1	281,5	300,1	335,3	372,2	416,4	430,2	686,2	728,2	498,8
ТБ в РФ	177,5	167,9	157,7	147,5	137,3	129,1	121,3	109,8	101,6	86,4	70,3
ТБ среди больных ВИЧ-инфекцией в РФ	4577,8	4757,8	5068,0	5235,7	5216,1	5283,7	5016,4	4723,5	4830,2	4243,2	4217,8
ВИЧ-инфекция в УИС*	6697,1	7220,1	7813,6	8279,4	8858,1	9653,5	10093,4	10423,3	10610,9	10729,8	10512,8
ТБ в УИС*	4677,7	4558,6	4330,0	4234,6	3908,7	3665,8	3535,9	3226,3	2933,4	2677,3	2314,4
Доля больных ТБ/ВИЧ в УИС (%)	13,3	15,8	17,6	20,1	23,5	26,0	28,7	26,7	32,3	33,4	32,6
ВИЧ/ТБ в РФ	14,8	16,9	18,1	19,8	21,7	19,7	20,9	20,3	21,0	19,7	17,3
ВИЧ/ТБ в УИС*	619,8	719,4	760,6	850,7	920,3	951,7	1016,1	944,9	946,4	893,6	755,5

* - на 100 000 среднесписочной численности

Распространённость ВИЧ-инфекции в РФ имеет выраженную и в УИС умеренную тенденцию с 2010 по 2020 гг. к повышению и прогнозируется к 2023 году: 748,5 на 100 тыс. населения и 12553,2 на 100 тыс. среднесписочной численности. Одновременно значительно уменьшается распространённость туберкулеза в РФ и в УИС с выраженной тенденцией с 2010 по 2020 гг. и прогнозируется на 2023 год: 47,3 на 100 тыс. населения и 1779,4 на 100 тыс. среднесписочной численности. Среднегодовой темп прироста туберкулеза с ВИЧ-инфекцией составляет 1,6% в РФ и 2,4% в УИС и прогнозируется с умеренной тенденцией к повышению к 2023 году до 21,5 на 100 тыс. населения и 1011,9 на

100 тыс. среднесписочной численности, рисунок 3.3, таблица 3.3, А.1 (приложение).

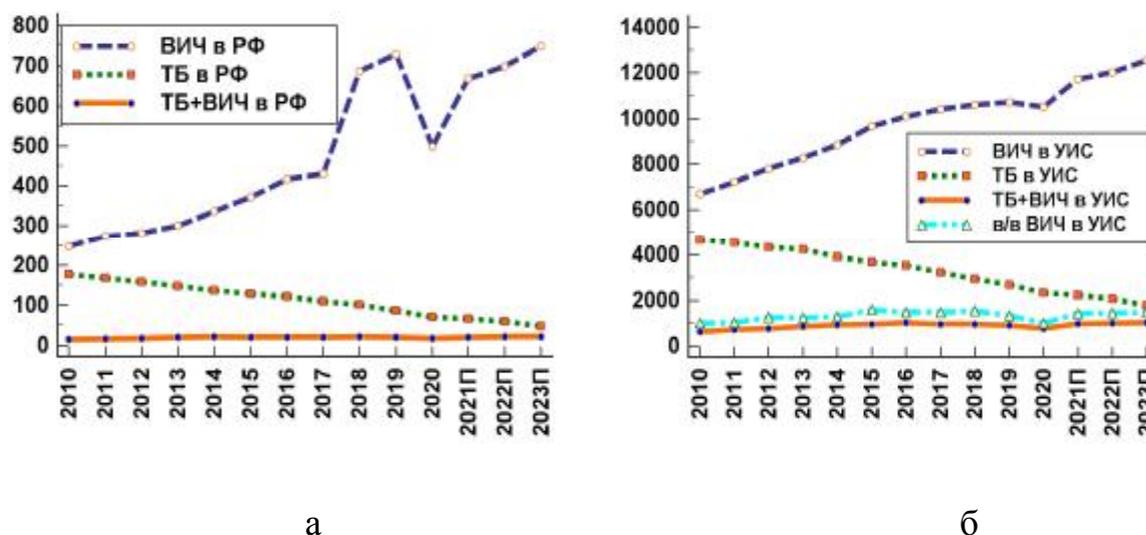


Рисунок 3.3 – Распространенность и прогноз ВИЧ-инфекции, туберкулеза и сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции (а - в РФ, б - УИС РФ)

Таблица 3.4 – Смертность от туберкулеза, ВИЧ-инфекции в России и во ФСИН

Показатели (x 100 000) по годам	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
ВИЧ-инфекция в РФ	4,8	5,8	6,3	7,4	8,7	10,6	12,7	13,7	14,0	13,7	12,6
ТБ в РФ	15,3	14,2	12,5	11,3	10,1	9,2	7,8	6,5	5,9	5,1	4,7
ВИЧ/ТБ в РФ	0,9	0,9	0,2	0,6	0,6	0,4	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1
ВИЧ/ТБ в РФ среди ВИЧ(+)**	356,4	314,0	262,8	198,2	177,8	110,5	45,9	34,0	23,2	27,2	25,1
ВИЧ/ТБ в РФ от умерших от ТБ (%)	8,1	8,7	8,7	7,5	8,4	6,5	3,6	3,3	2,6	3,8	3,9
ВИЧ-инфекция в УИС*	-	-	-	159,2	176,8	183,8	170,9	150,2	120,2	104,9	98,3
ТБ в УИС*	113,9	97,8	73,5	61,4	51,5	39,5	17,4	11,5	7,4	7,0	6,8

*- на 100 000 среднесписочной численности, **- на 100 000 ВИЧ-инфицированных

Смертность в РФ от ВИЧ-инфекции повышается с 2010 по 2020 гг., с 4,8 достигая 12,6 на 100 тыс. населения, от туберкулеза напротив, снижается с 15,3 до 4,7 на 100 тыс. населения. В учреждениях ФСИН отмечается динамика к снижению смертности от ВИЧ-инфекции растёт с 159,2 в 2013 году до 183,8 в 2015 году и затем снижается до 98,3 на 100 тыс. среднесписочной численности в 2020 году, но уменьшая этот разрыв с общероссийскими показателями с 21,5 до 7,8 раз. Смертность от туберкулеза в лечебных учреждениях ФСИН снижается

стремительно с 113,9 в 2010 году до 6,8 на 100 тыс. среднесписочной численности в 2020 году, то есть разрыв между общероссийскими показателями уменьшается с 7,4 в 2010 году до 1,4 раз в 2020 году, таблица 3.4., рисунок 3.4.

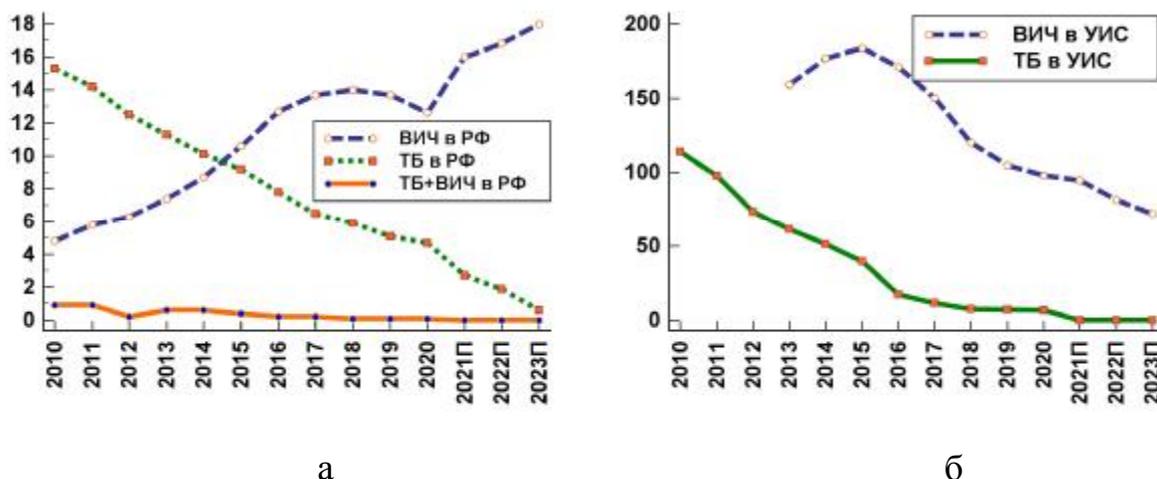


Рисунок 3.4 – Смертность от туберкулеза, ВИЧ-инфекции, сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции и её прогноз (а - в РФ, б - в УИС РФ)

Среднегодовой темп прироста смертности от ВИЧ-инфекции в РФ с 2010 по 2020 гг. составляет 10,0%, если он сохраниться до 2023года, то показатель вырастет до 18,0. Напротив среднегодовой темп снижения смертности от туберкулеза – 11,8%. При его сохранении показатель в 2023 г. будет наименьшим в истории России – 0,6. В лечебных учреждениях ФСИН среднегодовой темп снижения смертности от ВИЧ-инфекции и туберкулеза с 2010 по 2020 гг. составляет 7,0% и 25,2%, таблица А.2 (приложение).

Таким образом, установлено стабильное 32-кратное (Ме) превышение заболеваемости туберкулезом с ВИЧ-инфекцией во ФСИН по сравнению с гражданским населением России. Установлена тенденция к увеличению заболеваемости туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в СИЗО и умеренное снижение в ИУ УИС. В РФ и во ФСИН увеличивается распространенность с умеренной тенденцией на 2020 год туберкулеза с ВИЧ-инфекцией: до 17,3 на 100 тыс. населения и до 755,5 на 100 тыс. среднесписочной численности. Смертность в РФ от ВИЧ-инфекции повышается, достигая в 2020 г 12,6 на 100 тыс. населения, от туберкулеза напротив, снижается до 4,7 на 100 тыс. населения. В учреждениях

ФСИН отмечается снижение смертности до 98,3 на 100 тыс. среднесписочной численности в 2020 году, уменьшился разрыв с общероссийскими показателями до 7,8 раза. Смертность от туберкулеза в лечебных учреждениях ФСИН снижается до 6,8 на 100 тыс. среднесписочной численности в 2020 году, разрыв между общероссийскими показателями уменьшился до 1,4 раза в 2020 году.

3.2. Регионы РФ с высокой заболеваемостью туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в учреждениях ФСИН

Для выявления регионов РФ с напряженной ситуацией по заболеваемости туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в учреждениях УИС нами проведен кластерный анализ.

Кластерный анализ по заболеваемости туберкулезом в регионах РФ в учреждениях ФСИН представлен ниже, рисунок 3.5.

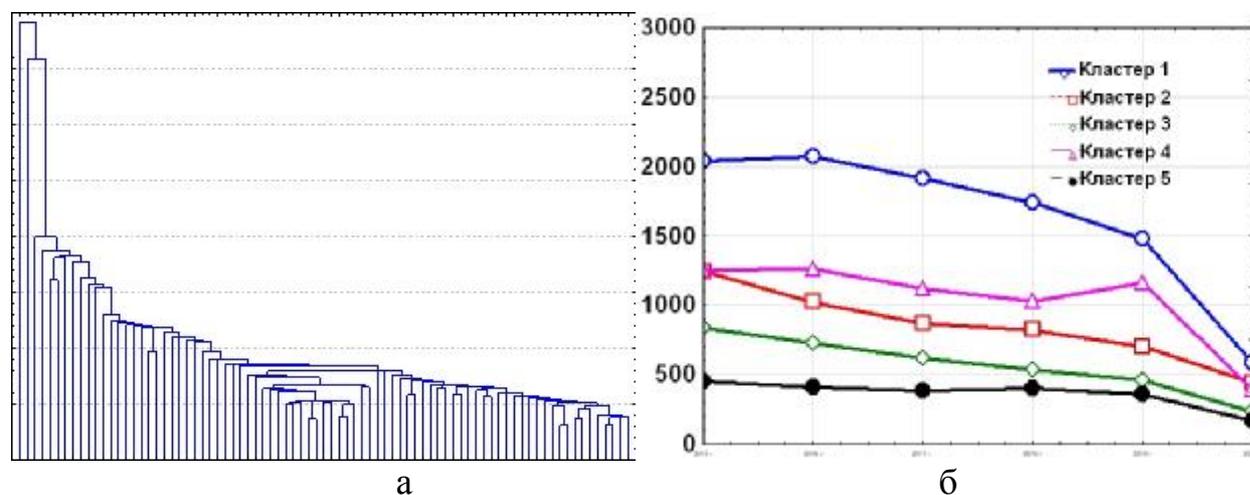


Рисунок 3.5 – Средние значения для каждого кластера по заболеваемости туберкулезом в регионах РФ в учреждениях ФСИН (а – дендрограмма, б - линейный график)

Целью кластерного анализа являлась верификация полученной базы данных по заболеваемости туберкулезом в учреждениях ФСИН в регионах РФ. Прослеживаются пять кластеров. Средние значения всех показателей значительно отличаются друг от друга. Это свидетельствует о качественном разбиении на

группы. Как показывает график, расстояние между средними характеристик кластеров большое, также общее расстояние между центрами кластеров значительно, что свидетельствует об успешной кластеризации.

Распределение (кластеризация) регионов РФ по заболеваемости туберкулезом в учреждениях ФСИН представлена ниже.

1 кластер (6 регионов РФ): Самарская область, Ханты-Мансийский автономный округ- Югра, Республика Тыва, Алтайский край, Кемеровская область, Приморский край.

2 кластер (17 регионов РФ): Владимирская, Тульская область, республика Калмыкия, Волгоградская область, республика Башкортостан, республика Татарстан (Татарстан), Удмуртская республика, Пермский край, Кировская, Нижегородская, Саратовская, Ульяновская область, Забайкальский край, Иркутская, Новосибирская, Томская область, Республика Саха (Якутия).

3 кластер (26 регионов РФ): республика Карелия, Вологодская, Калининградская, Новгородская, Псковская, Брянская, Воронежская, Ивановская, Курская, Липецкая область, Москва, Рязанская, Тверская, Ярославская область, республика Адыгея (Адыгея), Ростовская область, Кабардино-Балкарская, Карачаево-Черкесская республика, республика Марий Эл, Мордовия, Пензенская область, Ямало-Ненецкий автономный округ, республика Бурятия, Камчатский край, Магаданская, Сахалинская область.

4 кластер (15 регионов РФ): Санкт-Петербург и Лен. область, Московская область, республика Крым и г. Севастополь, Краснодарский край, Астраханская, Оренбургская, Курганская, Свердловская, Тюменская, Челябинская область, республика Алтай, Красноярский край, Омская область, Хабаровский край, Амурская область.

5 кластер (17 регионов РФ): республика Коми, Архангельская, Мурманская, Белгородская, Калужская, Костромская, Орловская, Смоленская, Тамбовская область, республика Дагестан, республика Ингушетия, Северная Осетия – Алания, Чеченская республика, Ставропольский край, Чувашская республика – Чувашия, республика Хакасия, Еврейская автоном. область.

Из этого следует, что показатели заболеваемости туберкулезом (2020 г): Me (min, 25%-75%, max) в учреждениях ФСИН составляют в первом кластере - 485,6 (326,2, 400,9-610,6, 1203,4), во втором - 427,4 (305,2, 391,8-499,6, 636,3), третьем - 220,1 (0, 143,9-314,4, 641,9), четвертом – 407,4 (0, 297,1-501,4, 856,8), пятом – 166,4 (0, 92,0-200,4, 393,3) на 100 тыс. среднесписочной численности.

Таким образом, выявлены отдельные регионы первого кластера в которых снижение высокой заболеваемости туберкулезом происходит недостаточно быстро.

Кластерный анализ по заболеваемости ВИЧ-инфекцией в учреждениях ФСИН регионов РФ представлен ниже, рисунок 3.6.

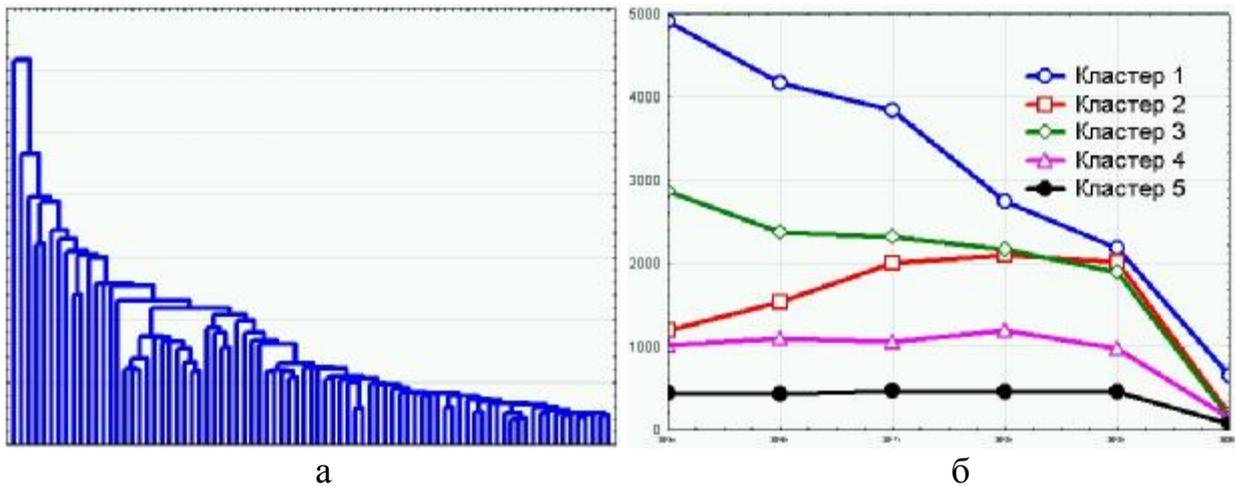


Рисунок 3.6 – Средние значения для каждого кластера по заболеваемости ВИЧ-инфекцией в учреждениях ФСИН регионов РФ (а - дендрограмма, б - линейный график)

Целью данного кластерного анализа являлась верификация полученной базы данных по заболеваемости ВИЧ-инфекцией в учреждениях ФСИН регионов РФ. Прослеживаются пять кластеров. Средние значения всех показателей значительно отличаются друг от друга. Это свидетельствует о качественном разбиении на группы. Как показывает график, расстояние между средними характеристиками кластеров большое, также общее расстояние между центрами кластеров значительно, что свидетельствует об успешной кластеризации.

Распределение (кластеризация) регионов РФ по заболеваемости ВИЧ-инфекцией в учреждениях ФСИН представлено ниже.

1 кластер (7 регионов РФ): Москва, Санкт-Петербург и Ленинградская, Самарская, Тюменская, Кемеровская, Томская область, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра.

2 кластер (8 регионов РФ): Ярославская, Ростовская область, республика Ингушетия, Карачаево-Черкесская республика, республика Северная Осетия – Алания, Красноярский край, Иркутская область, Камчатский край.

3 кластер (14 регионов РФ): Воронежская, Московская область, республика Башкортостан, Удмуртская республика, Пермский край, Нижегородская, Оренбургская, Курганская, Свердловская, Челябинская область, республика Хакасия, Алтайский край, Новосибирская, Омская область.

4 кластер (29 регионов РФ): республика Коми, Калининградская, Мурманская, Новгородская, Белгородская, Брянская, Владимирская, Ивановская, Калужская, Костромская, Курская, Липецкая, Орловская, Смоленская, Тверская, Тульская область, республика Крым и г. Севастополь, Краснодарский край, Волгоградская область, Кабардино-Балкарская республика, Ставропольский край, республика Марий Эл, республика Татарстан (Татарстан), Пензенская, Саратовская область, республика Алтай, Бурятия, Приморский край, Сахалинская область.

5 кластер (23 региона РФ): республика Карелия, Архангельская, Вологодская, Псковская, Рязанская, Тамбовская область, республика Адыгея (Адыгея), Калмыкия, Астраханская область, республика Дагестан, Чеченская республика, республика Мордовия, Чувашская республика – Чувашия, Кировская, Ульяновская область, Ямало-Ненецкий автономный округ, республика Тыва, Забайкальский край, республика Саха (Якутия), Хабаровский край, Амурская область, Еврейская автоном. область, Магаданская область.

Как следует из вышеизложенного, первый кластер состоит из семи регионов РФ с показателем заболеваемости ВИЧ-инфекцией в учреждениях ФСИН (2020 г.) Me заболеваемости (min, 25%-75%, max): 130,5 (0, 44,1-386,7, 3512,4), второй

кластер из 8 регионов - 47,6 (0, 0 - 226,6, 824,2), третьего кластера (14 регионов) составляет 71,2 (0, 0 - 175,4, 700,3), четвертого (29 регионов) – 81,3 (0, 0 - 139,0, 1036,3), пятого (23 региона) – 45,2 (0, 0 - 103,9, 374,4) на 100 тыс. среднесписочной численности.

Самые проблемные регионы по заболеваемости ВИЧ-инфекции в учреждениях ФСИН (2020 г) – это регионы различных кластеров: Москва (наибольшее число СИЗО) (1 кластер), республика Крым и г. Севастополь (4 кластер), республика Северная Осетия – Алания (2 кластер), Московская (3 кластер), Самарская область (1 кластер). В данных регионах РФ, если не принимать соответствующих мер, можно с уверенностью прогнозировать постепенное увеличение численности пациентов с ВИЧ-инфекцией в учреждениях ФСИН.

Кластерный анализ по заболеваемости коинфекцией ВИЧ/туберкулез представлен ниже, рисунок 3.7.

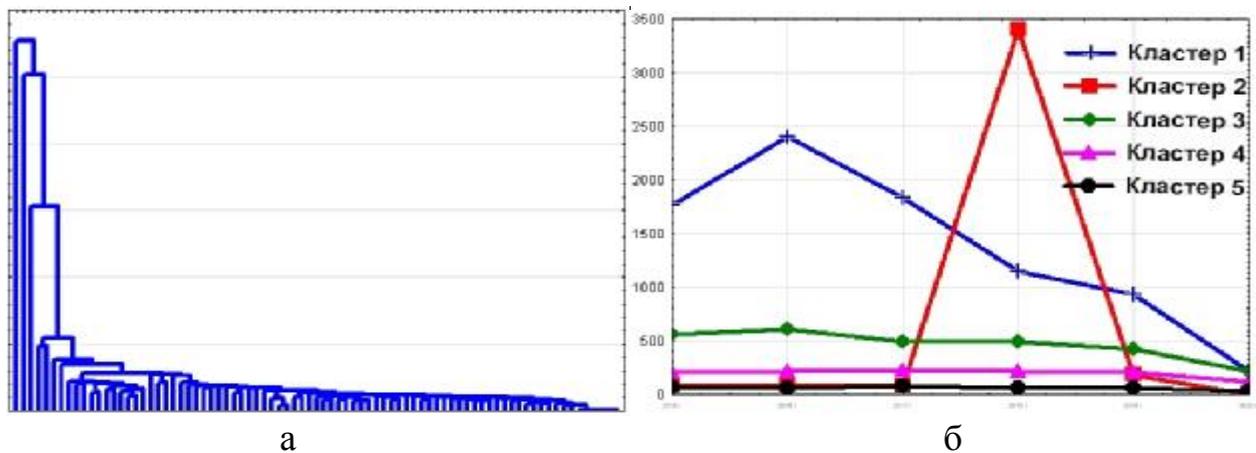


Рисунок 3.7 – Средние значения для каждого кластера по заболеваемости туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в учреждениях ФСИН регионов РФ (а – дендрограмма, б - линейный график)

Целью этого кластерного анализа являлась верификация полученной базы данных по заболеваемости туберкулезом с ВИЧ-инфекцией для учреждений ФСИН в регионах РФ. Прослеживаются пять кластеров. Средние значения всех показателей значительно отличаются друг от друга. Это свидетельствует о качественном разбиении на группы. Как показывает график, расстояние между

средними характеристик кластеров большое, также общее расстояние между центрами кластеров значительно, что свидетельствует об успешной кластеризации, рисунок 3.7.

Распределение (кластеризация) регионов РФ по заболеваемости туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в учреждениях ФСИН представлено ниже.

1 кластер (2 региона РФ): Самарская область, Ханты-Мансийский автономный округ - Югра.

2 кластер (1 регион РФ): республика Северная Осетия – Алания.

3 кластер (14 регионов РФ): Санкт-Петербург и Ленинградская область, Пермский край, Нижегородская, Оренбургская, Ульяновская, Свердловская, Тюменская, Челябинская область, Алтайский, Красноярский край, Иркутская, Кемеровская, Омская, Томская область.

4 кластер (25 регионов РФ): республика Коми, Вологодская, Мурманская, Псковская, Владимирская, Воронежская, Ивановская, Костромская, Липецкая, Московская, Рязанская, Тверская, Тульская, Ярославская, Волгоградская область, республика Башкортостан, Мордовия, республика Татарстан (Татарстан), Удмуртская республика, Кировская, Саратовская, Курганская, Новосибирская область, Республика Алтай, Хабаровский край.

5 кластер (39 регионов РФ): республика Карелия, Архангельская, Калининградская, Новгородская, Белгородская, Брянская, Калужская, Курская область, Москва, Орловская, Смоленская, Тамбовская область, республика Адыгея, Калмыкия, Крым и г. Севастополь, Краснодарский край, Астраханская, Ростовская область, республика Дагестан, Ингушетия, Кабардино-Балкарская, Карачаево-Черкесская, Чеченская, Ставропольский край, республика Марий Эл, Чувашия, Пензенская область, Ямало-Ненецкий автономный округ, республика Бурятия, Тыва, Хакасия, Забайкальский край, республика Саха (Якутия), Камчатский, Приморский край, Амурская, Еврейская автономная, Магаданская, Сахалинская область.

Как следует из вышеизложенного, первый кластер состоит из двух регионов с показателем заболеваемости M_e (min, 25%-75%, max) туберкулезом с ВИЧ-

инфекцией (2020 г) в учреждениях ФСИН: 213,3 (65,2, 139,3-287,3, 361,3), второго кластера – 1 регион РФ и составляет - 0, третьего – 14 регионов РФ 225,9 (57,2, 146,9-257,6, 425,7), четвертого – 25 регионов РФ 108,6 (0, 63,5-157,3,0, 328,1), пятого – 39 регионов РФ 0 (0, 0- 31,8, 366,8) на 100 тыс. среднесписочной численности.

Самые проблемные регионы РФ по заболеваемости туберкулезом с ВИЧ-инфекцией (2020 г) в учреждениях ФСИН принадлежат разным кластерам: Кемеровская область (3 кластер), Ямало-Ненецкий автономный округ (5 кластер), Самарская область (1 кластер).

3.3. Заболеваемость туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в регионах, Федеральных округах РФ и во ФСИН

При выявлении регионов, Федеральных округов (ФО) РФ с тревожной ситуацией по заболеваемости коинфекцией ВИЧ/туберкулез и определении прогноза её развития в учреждениях УИС и гражданских учреждениях здравоохранения установлено, что сильная прямая корреляция между заболеваемостью туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в ФО РФ и во ФСИН ($\rho = 0,717-0,95$, $P = 0,0001-0,0298$) в 2015-2019 гг.

В промежутке с 2015 по 2020 годы наблюдалось снижение заболеваемости туберкулезом с ВИЧ-инфекцией во ФСИН по всем ФО РФ с выраженной тенденцией изменений. Напротив, в ФО по РФ с 2015 по 2019 годы отмечается рост, кроме Центрального, Северо-Западного, Уральского ФО. При этом прогноз на 2023 год заболеваемости туберкулезом с ВИЧ-инфекцией по ФСИН в ФО наибольший в Приволжском - 134,9, Уральском - 119,2, Сибирском - 217,1 на 100 000 среднесписочной численности, в этих же ФО по РФ: 10,3, 16,2, 27,1 на 100 000 среднегодового населения соответственно, таблицы 3.5. и 3.6.

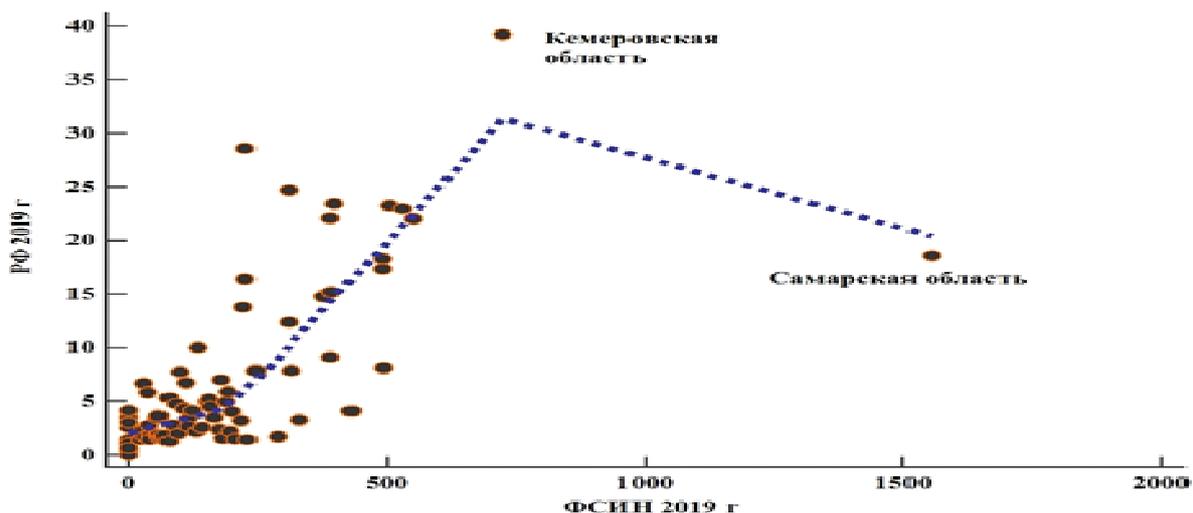


Рисунок 3.8 – Диаграммы дисперсии корреляции заболеваемости туберкулезом с ВИЧ-инфекцией по регионам РФ и во ФСИН, 2019 г

Таблица 3.5 – Заболеваемость туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в ФО РФ и во ФСИН

Федеральные округа РФ		показатели (x 100 000) по годам					
		2015	2016	2017	2018	2019	2020
ФСИН*	Центральный	136,42	138,39	176,46	147,97	139,85	74,66
	Северо-Западный	290,60	332,14	304,81	262,97	148,79	101,27
	Южный	129,20	111,99	81,18	45,48	134,96	64,25
	Северо-Кавказский	34,42	24,33	24,98	221,54°	16,65	0
	Приволжский	463,09	495,53	454,31	428,37	382,38	164,95
	Уральский	472,76	565,59	427,20	363,90	458,87	140,35
	Сибирский	529,96	481,93	412,39	469,87	417,43	253,29
	Дальневосточный	110,46	120,63	106,58	131,69	85,02	50,87
	всего	335,44	346,46	307,89	294,92	268,89	132,17
Россия**	Центральный	3,1	3,0	3,0	2,9	2,7	-
	Северо-Западный	5,2	5,0	4,6	4,2	4,1	-
	Южный	3,1	4,9	5,9	5,5	5,2	-
	Северо-Кавказский	1,3	1,1	1,5	1,6	1,7	-
	Приволжский	9,1	10,0	9,9	9,9	9,8	-
	Уральский	19,3	19,1	17,6	17,9	17,7	-
	Сибирский	19,7	20,4	20,0	23,2	24,1	-
	Дальневосточный	4,1	5,1	4,9	6,2	5,8	-
	всего	8,1	8,4	8,3	8,5	8,4	6,8

Продолжение таблицы 3.5

Коэффициент корреляции	Спирмена (rho) (95% ДИ)	0,95 (0,78 - 0,99)	0,87 (0,48 - 0,97)	0,78 (0,258 - 0,95)	0,72 (0,10 - 0,94)	0,83 (0,38 - 0,96)	-
	P	0,0001	0,0025	0,0125	0,0298	0,0053	-
	Тау Кендалла (95% ДИ)	0,89 (0,29 - 1,00)	0,72 (0,31 - 1,00)	0,56 (0,01 - 0,88)	0,56 (- 0,09 - 0,88)	0,67 (- 0,15 - 0,94)	-
	P	0,0012	0,0091	0,0476	0,0476	0,0165	-

* - на 100 000 среднесписочной численности, ** - на 100 000 среднегодового населения,
 ° - выброс данных.

Таблица 3.6 – Показатели динамики заболеваемости и прогноз у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в ФО РФ и во ФСИН

Федеральные округа РФ		показатели динамики					прогноз (год)			
		АП	САП	ТП (%)	СТП (%)	тенденция	2020	2021	2022	2023
ФСИН*	Центральный	-45,2	-9,0	-28,6%	-5,6%	↓↓↓	-	105,5	94,6	86,9
	Северо-Западный	-209,3	-41,9	-60,7%	-14,5%	↓↓↓	-	100,6	50,5	17,6
	Южный	-39,6	-7,9	-34,6%	-7,0%	↓↓↓	-	68,1	58,6	56,8
	Северо-Кавказский*	-30,6	-7,7	-86,5%	-38,1%	↓↓↓	-	0	0	0
	Приволжский	-245,7	-49,1	-47,2%	-10,3%	↓↓↓	-	234,3	171,9	134,9
	Уральский	-273,0	-54,6	-50,4%	-11,2%	↓↓↓	-	222,8	154,7	119,2
	Сибирский	-193,2	-38,6	-36,9%	-7,5%	↓↓↓	-	298,7	245,4	217,1
	Дальневосточный	-48,2	-9,6	-38,6%	-8,0%	↓↓↓	-	68,7	58,2	47,9
	всего	-166,7	-33,3	-45,8%	-9,9%	↓↓↓	-	169,8	127,3	102,9
Россия**	Центральный	-0,4	-0,1	-11,5%	-3,1%	↓↓	2,7	2,6	2,5	-
	Северо-Западный	-1,2	-0,3	-23,0%	-6,5%	↓↓↓	3,7	3,5	3,2	-
	Южный	1,9	0,5	48,5%	9,8%	↑↑↑	6,4	6,6	7,2	-
	Северо-Кавказский	0,5	0,1	44,1%	9,0%	↑↑↑	1,8	1,9	2,1	-
	Приволжский	0,5	0,1	5,5%	1,3%	↑↑	10,1	10,2	10,3	-
	Уральский	-1,8	-0,4	-9,2%	-2,4%	↓↓	17,0	16,8	16,2	-
	Сибирский	4,6	1,2	24,2%	5,4%	↑↑↑	25,0	25,8	27,1	-
	Дальневосточный	1,8	0,5	41,7%	8,6%	↑↑↑	6,6	6,9	7,4	-
	всего	0,3	0,1	3,4%	0,8%	↔	8,6	8,6	8,7	-

* - без учёта выброса данных за 2018 год

Отмечается сильная прямая корреляция между заболеваемостью туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в регионах РФ и во ФСИН ($\rho = 0,605-0,691$, $P < 0,0001$) в 2015-2019 гг, рисунок 3.8, таблица А.3 (приложение).

Резюме

В Российской Федерации и в учреждениях ФСИН РФ за период с 2010 по 2020 годы наблюдался рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией с последующим снижением (43,8→69,0→41,1 на 100 тыс. населения), в том числе во ФСИН (985→1589→989,1 на 100 тыс. среднесписочной численности), а также туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в РФ (6→8,7→6,8 на 100 тыс. населения), во ФСИН рост (193,3→211,7 на 100 тыс. среднесписочной численности). В это же время отмечается снижение заболеваемости туберкулезом: в РФ (76,9→32,4 на 100 тыс. населения), во ФСИН (1302→720,5 на 100 тыс. среднесписочной численности). Установлено стабильное 32-кратное (Me) превышение заболеваемости туберкулезом с ВИЧ-инфекцией во ФСИН по сравнению с гражданским населением России, при этом стоит отметить превышение заболеваемости во ФСИН на 100 тыс. населения в 6,2 раз (Me). Установлена тенденция к увеличению заболеваемости туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в СИЗО и умеренное снижение в ИУ УИС.

В РФ и во ФСИН увеличивается распространенность с умеренной тенденцией с 2010 по 2020 годы туберкулеза с ВИЧ-инфекцией: с 14,8 до 17,3 на 100 тыс. населения и с 619,8 до 755,5 на 100 тыс. среднесписочной численности.

Смертность в РФ от ВИЧ-инфекции повышается с 2010 по 2020 гг., с 4,8 достигая 12,6 на 100 тыс. населения, от туберкулеза напротив, снижается с 15,3 до 4,7 на 100 тыс. населения. В учреждениях ФСИН с 2015 года отмечается снижение смертности с 183,8 до 98,3 на 100 тыс. среднесписочной численности в 2020 году, уменьшается разрыв с общероссийскими показателями с 21,5 до 7,8 раз. Смертность от туберкулеза в лечебных учреждениях ФСИН снижается стремительно с 113,9 в 2010 году до 6,8 на 100 тыс. среднесписочной численности в 2020 году, разрыв между общероссийскими показателями уменьшается с 7,4 в 2010 году до 1,4 раз в 2020 году,

На фоне роста заболеваемости и распространённости ВИЧ-инфекции и снижения туберкулёза среди гражданского населения РФ отмечается ежегодное увеличение заболеваемости туберкулезом с ВИЧ-инфекцией выявленной в

следственных изоляторах ФСИН. Что свидетельствует о наличии значительной скрытой для гражданского здравоохранения группе больных с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

Установлена сильная прямая корреляция между заболеваемостью туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в регионах РФ и во ФСИН ($\rho = 0,605-0,691$, $P < 0,0001$) в 2015-2019 гг.

Таким образом, эпидемиологические показатели по коинфекции ВИЧ/туберкулез в учреждениях ФСИН существенно отличаются от аналогичных в гражданском секторе. Показатель распространенности коинфекции ВИЧ/туберкулез в учреждениях ФСИН превышает данный показатель по РФ в 44 раз (2020 г). Наблюдается устойчивая тенденция к увеличению распространённости коинфекции ВИЧ/туберкулез с темпом прироста показателя (за 2010-2020 гг.) в учреждениях ФСИН в 1,6 раз превышающий общероссийский с увеличением их доли среди больных туберкулезом с 13,3% до 32,6%.

ГЛАВА 4. ВЫЯВЛЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА, СОЧЕТАННОГО С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ЛЕЧЕБНОМ УЧРЕЖДЕНИИ ФСИН

4.1. Распространенность латентной туберкулезной инфекции и прогнозирование риска заболевания у лиц, отбывающих наказание в исправительном учреждении ФСИН

Изучена распространенность латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) в ИУ ФСИН. Обследовано 232 человека 4-й группы в возрасте от 18 до 67 (27; 22,5-35) лет. Всем была проведена проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (проба с АТР). Среди обследованных 228 человек не были инфицированы ВИЧ и 4 (1,8%) были инфицированы. Данных о предыдущей вакцинации и/или ревакцинации БЦЖ по медицинским документам не было.

У 72,4% (168/232) была отрицательная кожная реакция на диаскинтест в том числе у 4 с ВИЧ-инфекцией, у 3,5% (8/228) - сомнительная, у 0,9% (2/228) - слабо выраженная, у 2,6% (6/228) - умеренно выраженная, у 2,6% (6/228) - выраженная положительная, у 18,4% (42/228) - гиперергическая реакция. Таким образом, 24,6% (56/228) обследованных положительно реагировали на АТР [17].

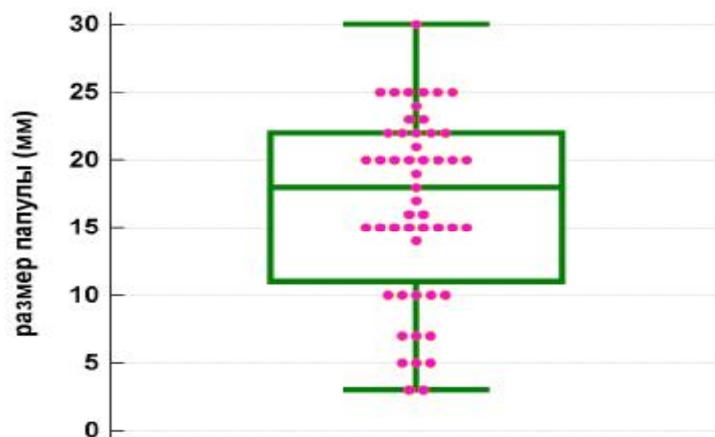


Рисунок 4.1 – Размеры папулы по результатам пробы с АТР (у лиц с положительной пробой)

Размеры папулы по результатам проведения пробы у положительно реагирующих составили от 3 до 30 (18,5; 14,5 и 22) мм, рисунок 4.1.

Для выявления признаков, имеющих наибольшее влияние на риск ЛТИ в ИУ ФСИН, по массиву данных предварительно проводили разведочный анализ с использованием простой логистической регрессии. Среди 13 изученных признаков выделены четыре предиктора с наибольшим влиянием на зависимую переменную, таблица 4.1.

Таблица 4.1 – Признаки для предсказательной модели [13]

Переменная	AUC ^α	Se*	ДИ 95% **	z-статистика	P	SE	SP
Алкоголизм в анамнезе	0,512	0,035	от 0,444 до 0,579	0,337	0,7361	71,43	30,95
Состоит в браке	0,503	0,033	от 0,436 до 0,570	0,0905	0,9279	76,79	23,81
Длительность пребывания в МЛС (мес)	0,696	0,041	от 0,631 до 0,755	4,822	<0,0001	75,00	58,33
Наличие ВИЧ-инфекции	0,509	0,005	от 0,441 до 0,576	1,743	0,0814	100,00	1,79
Возраст	0,550	0,046	от 0,483 до 0,617	1,104	0,2697	21,43	89,29
Контакт с больным туберкулезом	0,622	0,034	от 0,555 до 0,686	3,547	0,0004	76,79	47,62
Длительность курения (лет)	0,576	0,044	от 0,509 до 0,642	1,737	0,0824	60,71	51,79
Употребление наркотиков в анамнезе	0,500	0,027	от 0,433 до 0,567	- 4,0823E-014	1,0000	14,29	85,71
Отягощённая наследственность по туберкулезу	0,512	0,019	от 0,444 до 0,579	0,619	0,5356	7,14	95,24
Уровень образования	0,534	0,037	от 0,466 до 0,601	0,913	0,3610	33,93	70,83
Длительность пребывания в следственном изоляторе (мес)	0,635	0,044	от 0,568 до 0,698	3,095	0,0020	73,21	51,19
Наличие сопутствующей патологии	0,574	0,029	от 0,507 до 0,640	2,529	0,0115	85,71	29,17
Число судимостей	0,509	0,039	от 0,441 до 0,576	0,223	0,8237	17,86	84,52

* - по Делонг и др. 1988 , ** - (биномиальный точный), α - площадь под кривой ROC.

При построении модели предсказания риска ЛТИ у лиц, отбывающих наказание в исправительном учреждении ФСИН, применяли способ с пошаговым исключением признаков. Исключены все признаки, кроме двух: длительности пребывания в МЛС и контакта с больным туберкулезом в анамнезе [17].

Таблица 4.2 – Коэффициенты и среднеквадратические ошибки

Переменная	Коэффициент	Se	Вальд	P	ОШ	95% ДИ
Длительность пребывания в МЛС (мес.)	0,015446	0,006	7,1186	0,0076	1,02	1,00 до 1,03
Наличие контакта с больным туберкулезом	-0,74838	0,378	3,9296	0,0474	0,47	0,23 до 0,99
Постоянная	-1,39281	0,322	18,7404	<0,0001	-	-

В таблице 4.2 суммирована информация о каждой из двух переменных в модели. Согласно данной модели, при увеличении длительности пребывания в МЛС на 1 мес. при фиксации других переменных ОШ ЛТИ у осужденного, находящегося в ИУ, увеличивается в 1,02 раза. При отсутствии в анамнезе контакта с больным туберкулезом ОШ инфицирования снижаются в 2,13 раза. Стоит отметить, что V-коэффициент Крамера между положительным результатом пробы с АТР и наличием контакта с больным туберкулезом в анамнезе составляет 0,478 [17].

Эффективность прогноза (процент правильно классифицированных случаев) по данной модели составляет 74,11%, при площади под ROC-кривой (AUC) - 0,687 (95%-ный ДИ 0,622-0,747), рисунок 4.2. Величина AUC свидетельствует о среднем качестве модели [17].

Таким образом, постоянная z является результатом вычислений для конкретного пациента по уравнению логистической регрессии и получена формула вероятности ЛТИ в ИУ ФСИН:

$$\text{Вероятность ЛТИ в ИУ ФСИН} = \frac{2,71828183^z}{1+2,71828183^z},$$

$$z = -1,39281 + 0,015446x (\text{Д}) + -0,74838x (\text{К}),$$

где D - длительность пребывания в МЛС в мес., K - наличие контакта с больным туберкулезом=1, нет=0 [17].

Проверка гипотезы адекватности фактических и предсказанных значений с помощью критерия Хосмера - Лемешова дает уровень значимости 0,6808, то есть мы имеем вполне адекватную модель.

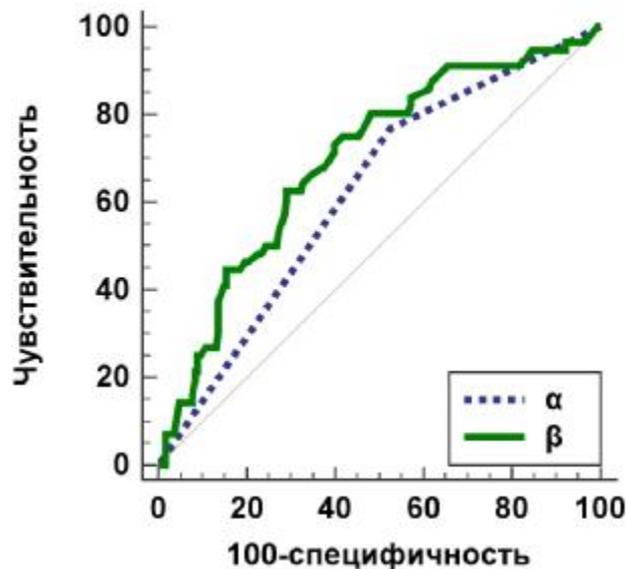


Рисунок 4.2 – ROC-кривые для признаков: наличие контакта с больным туберкулезом (α) и длительность пребывания в МЛС (мес.) (β)

Из анализа стандартизованных коэффициентов видно, что наиболее сильным предиктором ЛТИ является общий тюремный срок исследованного, то есть тот признак, о котором врач узнает при первичном опросе пациента. На втором месте - наличие контакта с больным туберкулезом в анамнезе, который также выясняется при рутинном опросе во время беседы врача с осужденным. Наиболее интересным и имеющим практическую значимость является уравнение логистической регрессии для положительного результата пробы с АТР, которое позволяет рассчитывать вероятность ЛТИ по факторам риска для конкретного осужденного, находящегося в ИУ в МЛС [17].

4.2. Методы выявления и диагностики туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН. Их эффективность в зависимости от групп пациентов

Методами выявления туберкулеза легких в МЛС являются клинический (сбор жалоб, осмотр пациента), лучевой и микроскопия мокроты. Особенности клинического метода: не во всех медицинских частях есть врачебный персонал и первичным выявлением занимается средний медицинский персонал. Особенности лучевого метода в МЛС: цифровая флюорография или обзорная рентгенография лёгких в виде скрининга во всех медицинских частях ФСИН два раза в год всех заключённых и осуждённых, начиная с ареста и водворения в СИЗО, а также вне скрининга при наличии жалоб и объективных проявлений заболевания. Выявление туберкулеза может происходить и в лечебном учреждении. Чаще всего при плановом рентгенологическом обследовании при поступлении в стационар.

Для изучения эффективности методов выявления и диагностики туберкулеза у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН пациенты 1-й группы разделены на 2 подгруппы:

- 1а составили 262 пациента (72,2%) с впервые выявленным туберкулезом,
- 2б – 65 пациентов (17,9%) с рецидивом туберкулеза,

Они же в зависимости от количества CD_4^+ лимфоцитов были разделены на 5 подгрупп:

- 1-я - 59 пациента (21,0%), CD_4^+ лимфоцитов менее 100 клеток в мкл,
- 2-я - 49 пациентов (17,4%), CD_4^+ лимфоцитов 100-199 клеток в мкл,
- 3-я - 50 пациентов (17,8%), CD_4^+ лимфоцитов 200-349 клеток в мкл,
- 4-я - 60 пациента (21,4%), CD_4^+ лимфоцитов 350-499 клеток в мкл,
- 5-я - 63 пациент (22,4%), CD_4^+ лимфоцитов 500 и более клеток в мкл.

Распределение больных в наблюдаемых подгруппах по методу выявления и диагностики туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией представлено в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Распределение больных в наблюдаемых подгруппах по методу выявления и диагностики туберкулеза

подгруппы больных 1-й группы %,(абс.)	Методы выявления и диагностики				
	жалобы (клинический)	рентгеноло гический*	микроскопия	посев на твёрдые среды	биопсия
1а (n=262)	17,9% (47)	73,7% (193)	1,1% (3)	6,1% (16)	1,1% (3)
1б (n=65)	7,7% (5)	69,2% (45)	1,5% (1)	21,5% (14)	-
всего (n=327)	15,9% (52)	72,8% (238)	1,2% (4)	9,2% (30)	0,9% (3)
χ^2 ; p при df=2	4,86; 0,0275	0,515; 0,473	0,067; 0,797	14,838; 0,0001	-

* - здесь и далее: флюорография, рентгенография или томография лёгких

У наибольшего числа больных в каждой из подгрупп туберкулез был выявлен с применением рентгенологического метода исследования: 1-й у 73,7% (193/262), 2-й у 69,2% (45/65). Всего данным методом туберкулез был выявлен у 72,8% (238/327) пациентов. На первом месте диагностики - культуральный метод посев на твёрдые среды: у 21,5% (14/65) пациентов 2-й, 6,1% (16/262) 1-й (P=0,0001), таблица 4.3.

Таким образом, впервые выявленный туберкулез и рецидив туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов чаще всего выявляется рентгенологическим методом: у 73,7% и 69,2%, а диагностируется и одновременно выявляется в посевах мокроты у 21,5% при рецидиве и у 6,1% при впервые выявленном заболевании (P=0,0001).

Стоит обратить внимание, на тот факт, что у 1,1% (3/262) пациентов: у двух с ТПЛУ и одним с туберкулезом брюшины заболевание было диагностировано на основании биопсии поражённого органа. В последнем случае как находка при оперативном экстренном вмешательстве.

Распределение больных в подгруппах по методу выявления и диагностики туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени угнетения иммунитета представлено в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Распределение больных в подгруппах по методам выявления и диагностики туберкулеза в зависимости от степени угнетения иммунитета

подгруппы больных 1-й группы %, (абс.)	метод выявления и диагностики				
	жалобы (клинически й)	рентгенологи ческий	микроскоп ия	посев на твёрдые среды*	биопсия
1.1 (n=59)	32,2% (19)	55,9% (33)	5,1% (3)	5,1% (3)	1,7% (1)
1.2 (n=49)	28,6% (14)	59,2% (29)	-	12,2% (6)	-
1.3 (n=50)	10,0% (5)	74,0% (37)	-	16,0% (8)	-
1.4 (n=60)	8,3% (5)	81,7% (49)	-	8,3% (5)	1,7% (1)
1.5 (n=63)	6,3% (4)	77,8% (49)	1,6% (1)	12,7% (8)	1,6% (1)
всего (n=281)	16,7% (47)	70,1% (197)	1,4% (4)	10,7% (30)	1,1% (3)
χ^2 ; p при df=4	24,61; <0,0001	14,4; 0,006	1,175; 0,139	4,162; 0,385	0,002; 0,998

* - здесь и далее, если специально не уточнено: только мокрота

Число больных туберкулезом, выявленных рентгенологическим методом увеличивается с 1.1 по 1.5 подгруппы: с 55,9% (33/59) до 77,8% (49/63) ($P=0,006$) и, напротив, по жалобам – уменьшается с 32,2% (19/59) до 6,3% (4/63) ($P<0,0001$), таблица 4.4.

Количество больных ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от степени угнетения иммунитета с выявленным туберкулезом рентгенологическим методом увеличивается: с 55,9% (при числе CD_4^+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл) до 77,8% (при уровне CD_4^+ лимфоцитов 500 и более кл/мкл), а выявленным клиническим уменьшается с 32,2% до 6,3%.

Показатели отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) методов выявления и диагностики туберкулеза лёгких и органов дыхания у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией представлены в таблице 4.5.

Показатели отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) методов выявления и диагностики внелёгочной формы туберкулеза у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.5 – Показатели ОШ и ОР методов выявления и диагностики туберкулеза лёгких и органов дыхания у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией

методы, (абс.)		ОШ (95% ДИ)	z-статистика; P	ОР (95% ДИ)	z-статистика; P	
1а (n=262)	выявления	жалобы (клинический)	0,6 (0,1-3,2)	0,557; 0,577	0,7 (0,2-2,4)	0,585; 0,559
		рентгенологический	9,1 (1,8-46)	2,662; 0,008	3,0 (0,9-10)	1,795; 0,073
		ЛЮМ	0,2 (0,0-4,4)	0,949; 0,343	0,2 (0,0-5,0)	0,929; 0,353
	диагностики	посев	0,4 (0,1-3,8)	0,747; 0,455	0,5 (0,1-3,2)	0,774; 0,439
		биопсия	0,003 (0,0-0,1)	3,677; 0,0002	0,005 (0,0-0,1)	3,590; 0,0003
1б (n=65)	выявления	жалобы (клинический)	0,3 (0,0-7,7)	0,758; 0,449	0,3 (0,0-4,2)	0,839; 0,401
		рентгенологический	0,7 (0,0-18,5)	0,196; 0,845	0,7 (0,6-0,8)	4,446; <0,0001
		ЛЮМ	0,1 (0,0-2,6)	1,446; 0,148	0,1 (0,0-1,6)	1,624; 0,104
	диагностики	посев	0,9 (0,0-22)	0,090; 0,924	0,1 (0,1-10,3)	0,091; 0,927
		биопсия	-	-	-	-

Таблица 4.6 – Показатели ОШ и ОР методов выявления и диагностики внелёгочной формы туберкулеза у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией

методы (абс.)		ОШ (95% ДИ)	z-статистика; P	ОР (95% ДИ)	z-статистика; P	
1а (n=262)	выявления	жалобы (клинический)	3,2 (0,5-19,9)	1,263; 0,207	2,3 (0,8-7,1)	1,503; 0,1133
		рентгенологический	0,0 (0,0-0,6)	2,356; 0,019	0,1 (0,0-1,6)	1,622; 0,105
		ЛЮМ	6,6 (0,3-144)	1,201; 0,230	6,1 (0,4-106)	1,248; 0,212
	диагностики	посев	1,3 (0,1-25)	0,191; 0,849	1,3 (0,9-19)	0,193; 0,847
		биопсия	721 (29-17945)	3,906; 0,0001	301 (17-5206)	3,924; 0,0001
1б (n=65)	выявления	жалобы (клинический)	3,6 (0,1-100)	0,758; 0,449	3,0 (0,2-37)	0,839; 0,401
		рентгенологический	1,4 (0,1-35)	0,196; 0,845	1,5 (1,2-1,7)	4,446; <0,0001
		ЛЮМ	14,1 (0,4-510)	1,446; 0,148	10,8 (0,6-192)	1,624; 0,104
	диагностики	посев	1,2 (0,0-30)	0,090; 0,924	1,1 (0,1-13)	0,091; 0,927
		биопсия	-	-	-	-

У больных с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН ОШ впервые выявить туберкулез лёгких и органов дыхания составляет для рентгенологического метода 9,1 (P=**0,008**), таблица 4.5.

ОШ диагностики впервые выявленной внелёгочной формы туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией для биопсии составляет 721 (P<**0,0001**), то есть число выявленных случаев будет в 721 раз более вероятным по отношению к другим методам. При этом ОР рентгенологического метода выявления внелёгочной формы у больных с рецидивами туберкулеза с сочетанной ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН составляет 1,5 (P<**0,0001**), что связано с

использованием данного метода при исследовании органов мочеполовой системы, таблица 4.6.

4.3. Эффективность клинического метода выявления туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в лечебном учреждении ФСИН

Проведено сравнение впервые выявленных пациентов 1-й (n=262) и 3-й (n=206) группы. В 1-й группе диагноз был подтверждён микробиологическим (посев мокроты/иных жидкостей на твёрдые или жидкие среды), рентгенологическим или методом ДНК-диагностики. В 3-й группе верифицирован микробиологическим.

Показатели ОШ и ОР клинических проявлений туберкулеза у больных с ВИЧ (+) в сравнении с ВИЧ (-) представлены в таблице В.1 (см. приложение).

Показатели ОШ и ОР данных осмотра больных туберкулезом с ВИЧ (+) в сравнении с ВИЧ (-) представлены в таблице В.2 (см. приложение).

Однако, таблицы В.1 и В.2 (см. приложение), такой массив данных необходимо редуцировать и выявить признаки с максимальным уровнем чувствительности, специфичности и ОШ.

Для начала используем кластерный анализ. Взаимосвязь клинических проявлений туберкулеза с ВИЧ-инфекцией для большей наглядности представлена на рисунке 4.3.

На рисунке 4.3 представлена взаимосвязь жалоб и клинических проявлений у больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией. Здесь 19 признаков. Необходимо с использованием логистической регрессии определить признаки с наибольшим весом. Выявлены 5 предикторов с наибольшим весом: таблица В.3 (см. приложение) и рисунок 4.4.

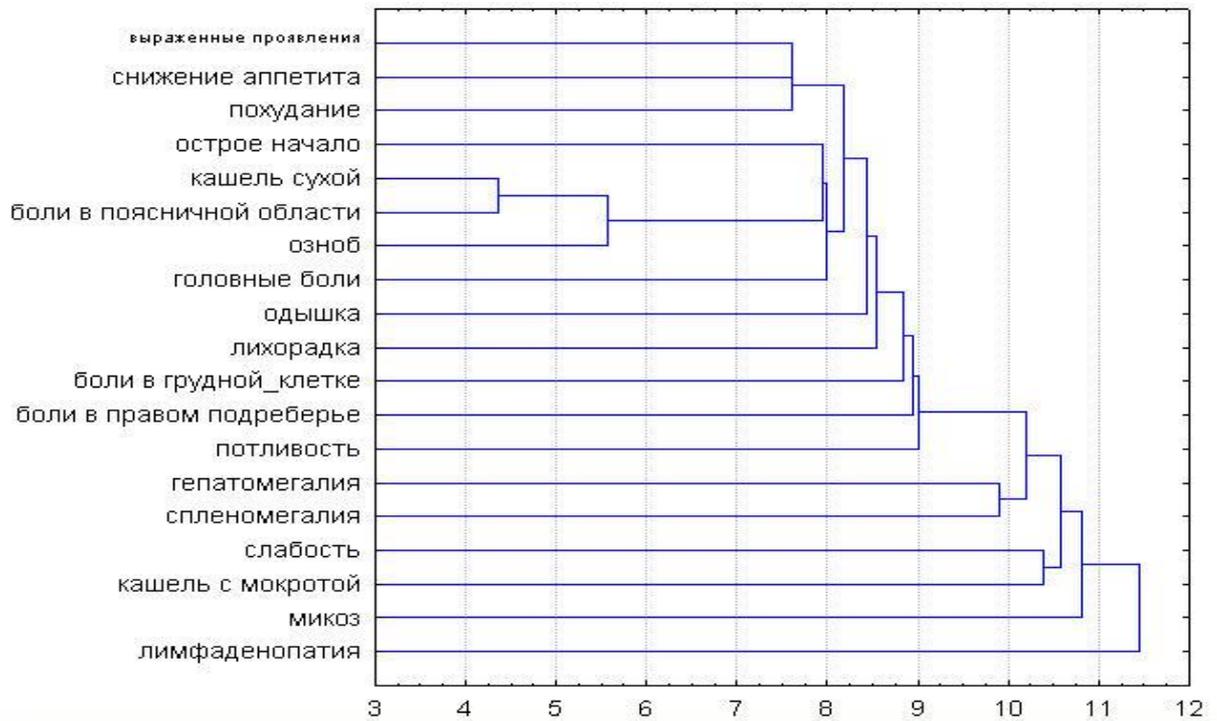


Рисунок 4.3 – Взаимосвязь клинических проявлений туберкулеза у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией по данным кластерного анализа

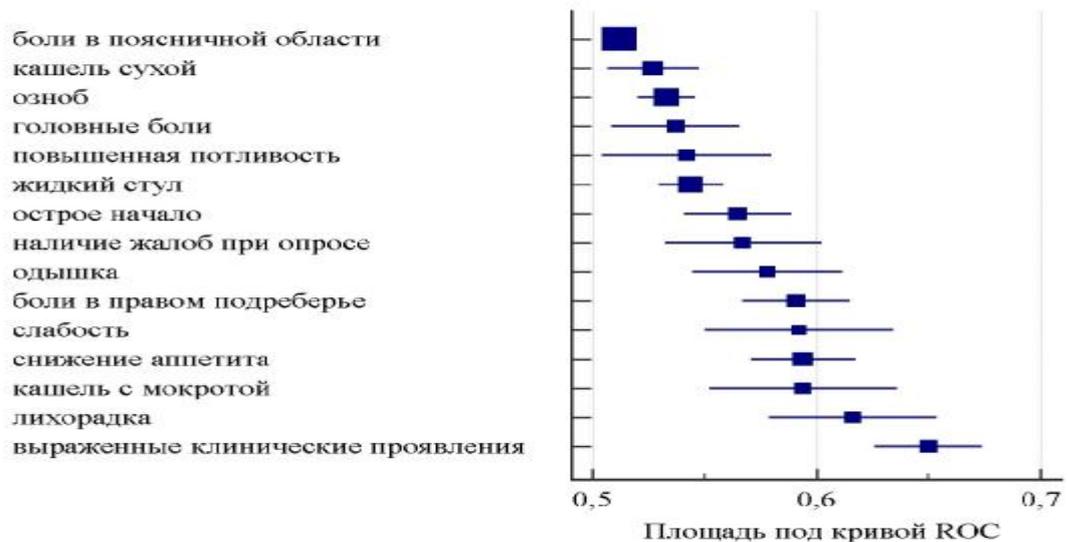


Рисунок 4.4 – Жалобы с наибольшей площадью под кривой ROC

Результаты были использованы для построения модели предсказания шансов выявления туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией. При построении модели множественной логистической регрессии пошагово программой «Medcalc» исключены все признаки, кроме пяти: слабость, кашель с мокротой, клинические проявления микоза, гепатомегалия, лимфаденопатия. Результат в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Общая подгонка модели для признаков: слабость, кашель с мокротой, клинические проявления микоза, гепатомегалия, лимфаденопатия [20]

Логарифмическое правдоподобие –2 нулевой модели	782,249
Логарифмическое правдоподобие –2 полной модели	275,402
Хи-квадрат	506,848
DF	5
Уровень значимости	P < 0,0001
Кокс и Шелл R2	0,5897
Нэйджелкерк R2	0,7893

После добавления переменных влияния (см. таблицу 4.7) значение $-2LL$ равно 275,402. Это значение на 506,848 меньше, чем начальное. Подобное снижение величины означает улучшение; разность обозначается как величина хи-квадрат и является очень значимой. Это означает, что начальная модель после добавления переменных была улучшена [20].

Часть дисперсии, объяснимая с помощью логистической регрессии, в данном примере составляет 78,93%, χ^2 для предиктора равен 506,848, при 5 степенях свободы (**P < 0,0001**): то есть предиктор связан с предсказанием риска выявления туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией, таблицы 4.7. и 4.8 [20].

Таблица 4.8 – Коэффициенты и среднеквадратические ошибки модели [20]

Переменная	Коэффициент	Se	Вальд	P	ОШ	95% ДИ
слабость (отсутствие)	-1,93642	0,35816	29,2312	<0,0001	0,14	0,1 до 0,3
кашель с мокротой (отсутствие)	-2,24150	0,34825	41,4272	<0,0001	0,11	0,1 до 0,2
клинические проявления микоза (отсутствие)	-4,38312	0,46489	88,8915	<0,0001	0,01	0,0 до 0,0
гепатомегалия (наличие)	2,56550	0,43814	34,2854	<0,0001	13,0	5,5 до 30,7
лимфаденопатия (наличие)	1,78557	0,40926	19,0354	<0,0001	5,96	2,7 до 13,3
Постоянная	2,4124	-	-	-	-	-

В нашем случае получились: сверх значимый коэффициент $a = 2,4124$ и значимые коэффициенты $b_1 = -1,93642$, $b_2 = -2,24150$, $b_3 = -4,38312$, $b_4 = 2,56550$, b_5

= 1,78557. При помощи этих шести значений коэффициентов мы можем для каждого значения Т-типизации рассчитать вероятность р.

Согласно данной модели при отсутствии слабости ОШ выявления туберкулеза у больного с ВИЧ-инфекцией, снижается в 0,14 раз. Это при условии фиксации других факторов. Аналогично, при отсутствии кашля с мокротой ОШ выявления туберкулеза снижается в 0,11 раз. При отсутствии клинических проявлений микоза ОШ выявления туберкулеза снижается в 0,01 раз. С другой стороны, при наличии гепатомегалии ОШ выявления туберкулеза увеличивается в 13 раз. При наличии лимфаденопатии в 6 раз, таблица 4.8 [20].

Правильно классифицировано по данной модели 88,93% случаев, при площади под кривой ROC (AUC) - 0,963 (Se - 0,007, 95% ДИ 0,944-0,977), см. рисунок 4.5. В нашей модели AUC=0,963, что говорит об отличном качестве модели [20].

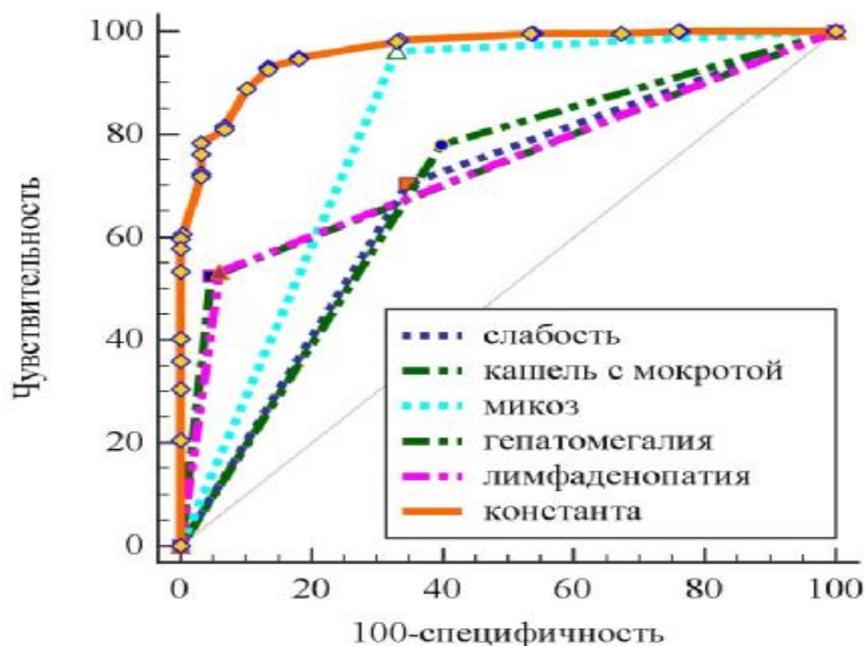


Рисунок 4.5 – ROC-кривые для признаков: слабость, кашель с мокротой, клинические проявления микоза, гепатомегалия, лимфаденопатия и коэффициент β (константа)-предсказательной вероятности для сочетания данных предикторов

Чувствительность обнаружения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией для жалобы на слабость – 61,2%, специфичность - 57,3%, кашля с мокротой 67,8 и

51,0%, клинического проявления микоза 95,6 и 80,6%, гепатомегалии 48,8 и 100%, лимфаденопатии 50,4 и 100,0% соответственно. Совместное сочетание данных признаков даёт чувствительность 94,6% при 81,9% специфичности ($P < 0,0001$), рисунок 4.5.

Таким образом, постоянная z является результатом вычислений для конкретного пациента по уравнению логистической регрессии. Критерий Хосмера-Лемешова даёт уровень значимости $P = 0,3068$, при $\chi^2 = 9,4373$ ($DF=8$), то есть часть дисперсии, объяснимой с помощью логистической регрессии составляет 30,7%, что говорит о высокой степени согласованности модели. В данном случае мы имеем вполне адекватную модель [20].

Таблица сопряженности для критерия Хосмера — Лемешева для признаков: слабость, кашель с мокротой, клинические проявления микоза, гепатомегалия, лимфаденопатия представлена в таблице В.4 (см. приложение).

Наиболее интересным и имеющим практическую значимость является уравнение логистической регрессии для вероятного диагноза туберкулеза у ВИЧ-инфицированного больного, а именно вычисление вероятности по клиническим проявлениям для конкретного осуждённого [20].

В качестве доказательства верности расчётов рассмотрим данные ВИЧ-инфицированного пациента, который при осмотре жалуется на слабость, кашель с мокротой, у которого объективно обнаруживаются признаки грибкового поражения слизистой ротовой полости и гепатомегалия без лимфаденопатии.

$z = 2,4124 + -1,93642x(\text{отсутствие слабости}=1) + -2,24150x(\text{отсутствие кашля с мокротой}=1) + -4,38312x(\text{отсутствие клинических проявлений микоза}=1) + 2,56550x(\text{наличие гепатомегалии}=1) + 1,78557x(\text{наличие лимфаденопатии}=0)$, где $z = 4,9779$. Отсюда вероятность туберкулеза у больного, согласно формуле: $p = 2,71828183^{4,9779} / (1 + 2,71828183^{4,9779})$, $p = 99,3\%$ [20].

То есть на основании опроса и клинического исследования больного с ВИЧ-инфекцией мы можем сделать заключение о его вероятном заболевании туберкулезом.

V-коэффициенты Крамера для связи между факторами риска для признаков: слабость, кашель с мокротой, клинические проявления микоза, гепатомегалия, лимфаденопатия представлены в таблице В.5 (см. приложение).

Как следует из таблицы В.5, между факторами диагностики по V-коэффициенту Крамера была обнаружена средняя и относительно сильная по силе связь, таблица В.5 (см. приложение). Однако, учитывая, что $p > 0,05$ гипотеза о зависимости проверяемых факторов не принимается, то есть нами выявлено, что клинические признаки не взаимозависимы.

Таким образом, у больных с подозрением на туберкулез с ВИЧ-инфекцией отмечается высокое сопряжение между: жалобами на слабость и гепатомегалией с лимфаденопатией, кашлем с мокротой и гепатомегалией с лимфаденопатией, а также между гепатомегалией и лимфаденопатией.

Для большей наглядности вероятность наличия туберкулеза при сочетании с ВИЧ-инфекцией при всех возможных сочетаниях симптомов представлено в таблице В.6 (см. приложение). При использовании данных из таблицы В6, следует считать, что при вероятности более 50% скорее всего у пациента с ВИЧ-инфекцией развивается туберкулез и больного осуждённого необходимо перевести в регионарное лечебное учреждение ФСИН для углубленного исследования с целью уточнения диагноза [20].

Полученная формула:

$$\text{Вероятность} = \frac{2,71828183^Z}{1+2,71828183^Z} \quad z=2,4124+(-1,93642)x(C)+(-2,24150)x(K)+(-4,38312)x(M)+2,5655x(\Gamma)+1,78557x(L),$$

где «С» - отсутствие слабости, «К» - отсутствие кашля с мокротой, «М» - отсутствие микоза, «Г» - наличие гепатомегалии, «Л» - наличие лимфаденопатии. В формуле отсутствие слабости (наличие=0, отсутствие=1), отсутствие кашля с мокротой (наличие=0, отсутствие=1), отсутствие микоза (наличие=0, отсутствие=1), наличие гепатомегалии (наличие=1, отсутствие=0), наличие лимфаденопатии (наличие=1, отсутствие=0),

позволит без использования дополнительных исследований в условиях медицинской части исправительного учреждения после опроса и осмотра пациента с ВИЧ-инфекцией вычислить на раннем этапе вероятность туберкулеза и заблаговременно, то есть до развития осложнений и утяжеления состояния перевести больного осуждённого в регионарное лечебное учреждение ФСИН [20].

На основании полученных результатов разработан алгоритм, позволяющий заподозрить туберкулез у ВИЧ-инфицированных пациентов в ИУ ФСИН (схема В.1, приложение).

4.4. Иммунологические методы диагностики туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН

Обследовано 48 пациентов 1-й группы (осуждённые, все мужского пола) и 37 пациентов 2-й группы сравнения (гражданские лица, 26 –мужчин и 11 женщин). У всех исследованных проводилась кожная проба с АТР.

Положительная ответная кожная реакция на АТР наблюдалась у 33,3% (16/48, 21,1-47,5%) 1-й подгруппы и 67,6% (25/37, 51,4-81,1%) 2-й подгруппы. Отрицательная: у 60,4% (29/48, 46,2-73,5%) 1-й подгруппы и у 32,4% (12/37, 18,9-48,6%) 2-й. Сомнительная: у 6,25% (3/48, 1,6-16,1%) -1-й и во 2-й не было. Стоит отметить, что данные исследованные подгруппы статистически значимо различались по числу больных с внелёгочными поражениями специфическим процессом, с наркоманией, по стажу курения, судимости и тюремному «стажу», уровню эритроцитов, сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов, уровню CD_3^+ лимфоцитов. По остальным признакам группы статистически значимо не различались.

Отрицательный результат пробы с АТР со статистически значимым различием чаще обнаруживается в 1-й подгруппе при снижении уровня CD_4^+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл – 51,7% (15/29). При этом ОР данного события равен 1,8, то есть число выявленных случаев будет в 1,8 раза более вероятным. В свою очередь ОШ данного события выше в 1-й подгруппе в 7,5 раз, таблица 4.9.

Таблица 4.9 – Результаты кожной пробы с АТР в зависимости от уровня CD₄⁺ лимфоцитов

Результаты кожной пробы с АТР			Число CD ₄ ⁺ лимфоцитов (клеток в мкл)		
			менее 200	200-400	более 400
1-я подгруппа (n=45), % (абс.)	(-)	64,4% (29)	51,7% (15)	27,6% (8)	20,7% (6)
	(+)	35,6% (16)	12,5% (2)	25% (4)	62,5% (10)
χ^2 ; p при df=1 (ТМФ)			5,183; 0,011 (0,009)	0,027; 0,435 (0,571)	6,148; 0,007 (0,007)
ОР (95% ДИ)			1,8 (1,2-2,7)	1,0 (0,7-1,7)	0,5 (0,2-0,9)
ОШ (95% ДИ)			7,5 (1,4-39,1)	1,1 (0,3-4,6)	0,2 (0,0-0,6)
2-я подгруппа (n=37), (абс.)	(-)	32,4% (12)	58,3% (7)	-	41,7% (5)
	(+)	67,6% (25)	28% (7)	40% (10)	32% (8)
χ^2 ; p при df=1 (ТМФ)			2,013; 0,078 (0,079)	-	0,044; 0,417 (0,413)
ОР (95% ДИ)			2,3 (0,9-5,9)	-	1,3 (0,5-3,3)
ОШ (95% ДИ)			3,6 (0,9-15,2)	-	1,5 (0,4-6,3)
всего (n=82), % (абс.)	(-)	50% (41)	53,7% (22)	19,5% (8)	26,8% (11)
	(+)	50% (41)	22,0% (9)	34,1% (14)	43,9% (18)
χ^2 ; p при df=1 (ТМФ)			7,469; 0,003 (0,003)	1,553; 0,107 (0,106)	1,921; 0,083 (0,083)
ОР (95% ДИ)			1,9 (1,3-2,9)	0,7 (0,4-1,2)	0,7 (0,4-1,1)
ОШ (95% ДИ)			4,1 (1,6-10,8)	0,5 (0,2-1,3)	0,5 (0,2-1,2)

Положительный результат пробы с АТР чаще обнаруживается в 1-й подгруппе при увеличении уровня CD₄⁺ лимфоцитов более 400 кл/мкл – 62,5% (10/16) (P=**0,007**). При этом ОР данного события равен 0,5, то есть число выявленных случаев отрицательного результата пробы с АТР в 1-й подгруппе будет в 0,5 раза менее вероятным, составляя 50%. В свою очередь ОШ данного события ниже в 1-й подгруппе в 0,2 раз. При этом отрицательный результат пробы с АТР при уровне CD₄⁺ лимфоцитов менее 200 кл/мкл практически совпадает (то есть не зависит от выборки) у больных в лечебном учреждении ФСИН и гражданском ПТД: 51,7% (15/45) и 58,3% (7/37), таблица 4.9.

Стоит обратить внимание, что отрицательный результат пробы с АТР суммарно в обеих подгруппах чаще обнаруживается при уровне CD₄⁺ лимфоцитов менее 200 кл/мкл – в 53,7% случаев, чем положительный – 22,0% (P=**0,003**). При этом относительный риск данного события равен 1,9, то есть число отрицательных случаев будет 1,9 раз более вероятным. В свою очередь, ОШ выявления отрицательного результата пробы с АТР при уровне CD₄⁺ лимфоцитов

менее 200 кл/мкл выше в 4,1 раза, чем положительного со статистически значимым различием, таблица 4.9.

Таким образом, у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией в туберкулезном учреждении ФСИН при снижении уровня иммунитета (CD_4^+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл) отмечается увеличение числа больных отрицательно реагирующих на пробу с АТР - 51,7%, по сравнению с положительно реагирующими – 12,5% случаев. Напротив, при увеличении уровня иммунитета (CD_4^+ лимфоцитов более 400 кл/мкл) отмечается увеличение числа больных положительно реагирующих на пробу с АТР - 62,5%, по сравнению с отрицательно реагирующими – 20,7% случаев.

Следовательно, у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией в туберкулезном учреждении ФСИН при снижении уровня CD_4^+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл шанс обнаружить отрицательный результат пробы с АТР в 7,5 раз выше, чем положительный и, напротив, при увеличении уровня CD_4^+ лимфоцитов более 400 кл/мкл шанс обнаружить отрицательный результат пробы с АТР в 0,2 раз ниже, чем положительный.

4.5. Выявление точки отсечения по уровню CD_4^+ лимфоцитов при постановке пробы с АТР у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН

Для выявления точки отсечения по уровню CD_4^+ лимфоцитов при постановке пробы с АТР нами по массиву данных предварительно проводился разведочный анализ, с помощью простой логистической регрессии. Из 25 исследованных признаков у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией были выявлены 11 предикторов с наибольшим весом: см. таблицу В7 в приложении.

Нами были исключены все признаки кроме четырёх: возраст, уровень гемоглобина, количество моноцитов в формуле крови, CD_4^+ лимфоциты (%). Результат представлен в таблице В.7 (приложение).

Таблица 4.10 – Общая подгонка модели для признаков: возраст, уровень гемоглобина, количество моноцитов в формуле крови, CD₄⁺ лимфоциты (%)

Логарифмическое правдоподобие –2 нулевой модели	106,732
Логарифмическое правдоподобие –2 полной модели	77,584
Хи-квадрат	29,148
DF	4
Уровень значимости	P < 0,0001
Кокс и Шелл R ²	0,3151
Нэйджелкерк R ²	0,4202

Часть дисперсии, объясняемая с помощью логистической регрессии, в данном примере составляет 42,02%, χ^2 для предикторов равен **29,148**, при 4 степенях свободы (**P < 0,0001**), что означает, что, по крайней мере, один из предикторов связан с положительным результатом АТР у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией, таблица 4.10. Ниже приведённая таблица 4.11 суммирует информацию о каждой переменной в модели.

Таблица 4.11 – Коэффициенты и среднеквадратические ошибки переменных

Переменная	Коэффициент	Se	Вальд	P	ОШ (95% ДИ)
возраст	0,10653	0,051616	4,2594	0,0390	1,11 (1,0 до 1,2)
гемоглобин	0,034338	0,014009	6,0079	0,0142	1,03 (1,0 до 1,1)
моноциты	-0,27332	0,10067	7,3711	0,0066	0,76 (0,6 до 0,9)
CD ₄ ⁺ -лимфоциты (%)	0,076590	0,027953	7,5072	0,0061	1,08 (1,0 до 1,1)
постоянная	-7,45724	3,00368	6,1638	0,0130	

Согласно данной модели при увеличении возраста на 1 год при фиксации других переменных ОШ обнаружения положительного результата при постановке пробы с АТР у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией увеличивается в 1,11 раз, гемоглобина на 1 единицу – увеличивается в 1,03 раза, CD₄⁺ лимфоциты (%) на 1 единицу – увеличивается в 1,08 раз. В свою очередь при увеличении соотношения моноцитов в формуле крови ОШ обнаружения положительного результата при постановке пробы с АТР у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией уменьшаются в 0,76 раз, таблица

4.11. Процент правильно классифицированных случаев по данной модели составляет - 74,03%, при площади под кривой ROC (AUC) - 0,828 (Se - 0,0459, 95% ДИ 0,725-0,904), рисунок 4.6. В нашей модели AUC=0,828, что говорит об очень хорошем качестве модели.

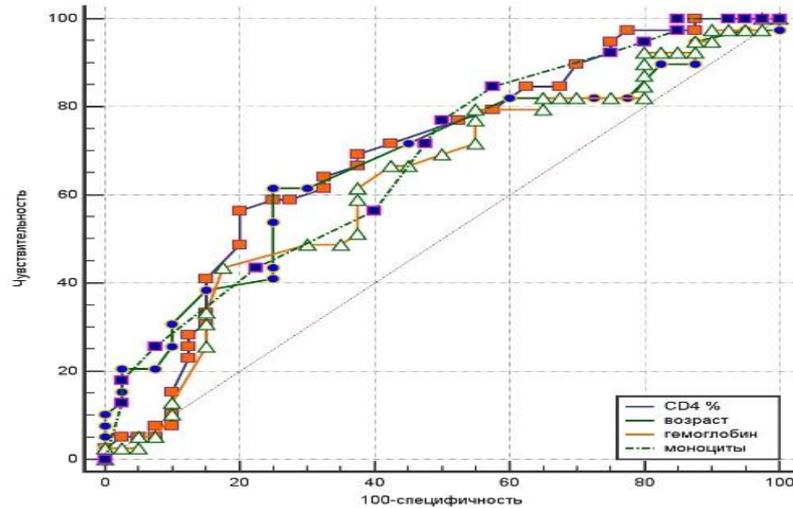


Рисунок 4.6 – ROC-кривые для признаков: возраст, уровень гемоглобина, количество моноцитов в формуле крови, CD₄⁺ лимфоциты (%)

Таким образом, постоянная z есть результат вычислений для конкретного пациента по уравнению логистической регрессии. В нашем случае:

$$z = -7,45724 + 0,10653x(\text{возраст-лет}) + 0,034338x(\text{уровень гемоглобина г/л}) - 0,27332x(\text{количество моноцитов в формуле крови-}\%) + 0,076590x(\text{CD}_4^+ \text{ лимфоциты-}\%).$$

По критерию Хосмера-Лемешова $P = 0,9875$, то есть мы имеем адекватную модель.

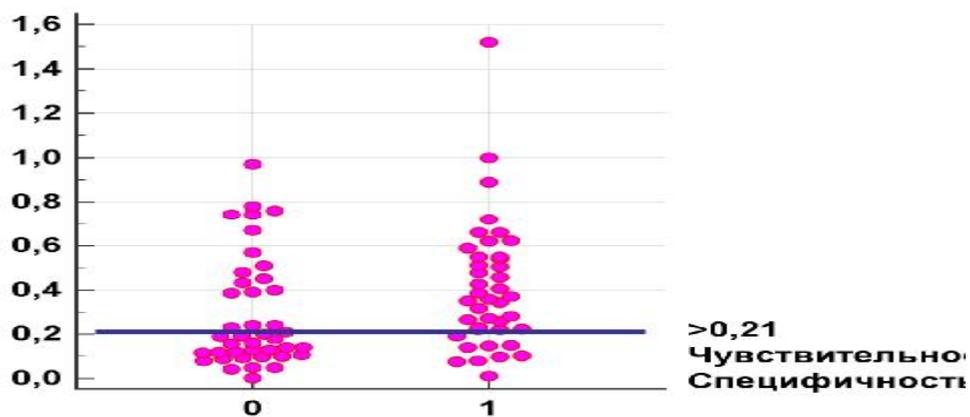


Рисунок 4.7 – Точка отсечения по уровню CD₄⁺ лимфоцитов для положительного результата АТР

Как следует по результатам данного исследования точки отсечения для положительного результата пробы с АТР у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией составляют: для возраста – 34 года (с SE - 60,98%, SP - 75,61%), для уровня гемоглобина – 142 г/л (43,9% и 82,93%), для числа моноцитов в формуле крови – 9% (78,05% и 50,0%), для CD₄⁺лимфоциты – 23% (56,41% и 80,49%), для CD₄⁺лимфоцитов (кл/мкл) – 210 (56,41% и 80,49%).

Наиболее интересным открытием в нашей работе и имеющим практическую значимость является обнаружение точки отсечения при постановке пробы с АТР у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в туберкулезном учреждении ФСИН по уровню CD₄⁺лимфоцитов, составляющей 210 кл/мкл [21].

4.6. Молекулярно-генетические методы диагностики туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН

Нами проведено исследование для оценки диагностической ценности молекулярного теста Xpert MTB/Rif и сравнения результатов выявления ДНК МБТ и определения ЛЧ к R из жидкого диагностического материала (мокрота), полученного от больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН с результатами культурального определения ЛЧ на плотных питательных средах Левенштейна-Йенсена и Финна-2 с последующим определением ЛУ выделенных культур МБТ к ПТП. Одновременно проводилась люминесцентная микроскопия образцов мокроты для обнаружения кислотоустойчивых микобактерий. Исследовано 143 пробы диагностического материала: все респираторные (мокрота).

Из пациентов 1-й и 2-й групп были выделены 2 подгруппы с проведенным тестом GeneXpert MTB/Rif: 1-я – 80 больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией (78 мужчин и две женщины), тест проводился в лечебном учреждении ФСИН и 2-я - 63 больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией (44 мужского пола и 19 женщин) у которых данный тест проводился в гражданском ПТД. Также выделена 3-я

подгруппа (сравнения) - 80 больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, тест проводился в лечебном учреждении ФСИН.

Суммарные данные исследования: обнаружение КУМ люминесцентной микроскопией, ПЦР ДНК МБТ, посевом, результаты ЛУ к Р по ПЦР ДНК МБТ и число результатов с МЛУ МБТ представлены в таблице 4.12.

Таблица 4.12 – Распределение больных в наблюдаемых подгруппах по частоте обнаружения КУМ и МБТ лабораторными методами

подгруппы % (абс.)	КУМ(+) по ЛЮМ	ПЦР ДНК МБТ (+)	КУМ(+) и/или ПЦР ДНК МБТ (+)	МБТ(+) по посеву	МЛУ МБТ	ЛУ к Р по ПЦР
1-я (n=80)	46,3% (37)	36,3% (29)	53,8% (43)	67,5% (54)	33,3% (18)	83,3% (15)
2-я (n=63)	65,1% (41)	73,0% (46)	73,0% (46)	73,0% (46)	56,5% (26)	100% (26)
3-я (n=80)	18,8% (15)	25,0% (20)	30,0% (24)	42,5% (34)	17,6% (6)	150% (9)
χ^2 ; P для df=2	32,18; <0,0001	35,289; <0,0001	25,56; <0,0001	16,542; 0,0003	13,244; 0,0013	0,756; 0,685
всего (n=223)	41,7% (93)	42,6% (95)	50,7% (113)	60,1% (134)	37,3% (50)	52,6% (50)

При люминесцентной микроскопии у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН МБТ выявлены у 46,3% (37/80), при посеве мокроты у 67,5% (54/80) и молекулярно-генетическим методом – 36,3% (29/80). У 43/80 (53,8%) регистрировали обнаружение МБТ или ДНК МБТ хотя бы одним из возможных методов и одновременно у 43/80 (53,8%) МБТ выявлялись при сочетании люминесцентной микроскопией и ПЦР ДНК МБТ. Подтверждение культуральным методом было у 41 (95,3%). Одновременно тремя методами возбудитель туберкулеза установлен у 56/80 (70,0%). Результаты культурального и молекулярно-генетического метода совпали в 68,8% (55/80) случаев. В 35,0% (28/80) случаев результаты сочетания обоих методов были положительными, в 65,0% (52/80) - отрицательными. Полученные результаты показали среднюю силу взаимосвязи для двух методов по Крамеру (0,359; P=0,999). Использование сочетания люминесцентной микроскопии и молекулярно-генетического метода повышает выявление МБТ или ДНК МБТ на 7,5% и 17,5%, чем по каждому методу в отдельности, таблица 4.13.

Таблица 4.13 – Результаты лабораторных методов детекции возбудителя туберкулеза у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез в лечебном учреждении ФСИН

исследование	результат		P
	положительный	отрицательный	
	%, (абс.), 95% ДИ (%)	%, (абс.) 95% ДИ (%)	
микроскопия ¹	46,3% (37), 35,6-57,1%	53,7% (43), 42,8-64,5%	0,003 ₁₋₂
посев на твердые среды ²	67,5% (54), 56,7-77,1%	32,5% (26), 22,9-43,3%	0,099 ₁₋₃
ПЦР ДНК МБТ ³	36,3% (29), 26,2-47,2%	63,7% (51), 52,8-73,7%	<0,0001 ₂₋₃
микроскопия + ПЦР ДНК МБТ ¹	28,8% (23) 18,7-39,4%	71,2% (57) 60,6-80,4%	<0,0001 ₁₋₂ 0,198 ₁₋₃ <0,0001 ₂₋₃
микроскопия + ПЦР ДНК МБТ + посев на твердые среды ²	70,0% (56) 59,3-79,3%	30,0% (24) 20,7-40,7%	
ПЦР ДНК МБТ + посев на твердые среды ³	35,0% (28) 25,2-45,9%	65,0% (52) 54,1-74,8%	

Таблица 4.14 – Показатели ОШ и ОР микроскопия МБТ(+) и посев МБТ(+) МБТ и МБТ(+) ПЦР ДНК МБТ и посев МБТ(+) для четырехпольных таблиц 2x2

показатели	микроскопия МБТ(+) и посев МБТ(+)			ПЦР ДНК МБТ(+) и посев МБТ(+)		
	1-я (n=80)	2-я (n=63)	3-я (n=80)	1-я (n=80)	2-я (n=63)	3-я (n=80)
ОШ (95% ДИ)	50,0(6,3-399)	264,1 (13,8-5038)	13,6(2,8-65,9)	26,9(3,4-213)	720(42-12200)	6,5 (2,1-20,4)
z-статистика; P	3,691; 0,0002	3,707; 0,0002	3,246; 0,0012	3,120; 0,0018	4,557; <0,0001	3,186; 0,014
ОР (95% ДИ)	2,3 (1,6-3,3)	4,4 (2,0-9,5)	2,7 (1,8-4,0)	1,9 (1,4-2,5)	16,6 (2,5-111)	2,4 (1,5-3,7)
z-статистика; P	4,639; <0,0001	3,769; 0,0002	4,787; <0,0001	4,506; <0,0001	2,897; 0,0038	3,758; 0,0002

В 1-й подгруппе для обнаружения КУМ в мокроте методом микроскопии в сравнении с обнаружением в посевах МБТ ОШ равно 50,0, то есть вероятность обнаружения МБТ в посевах мокроты будет в 50 раз более вероятным, чем при люминесцентной микроскопии ($P=0,0002$). Для обнаружения ДНК МБТ в ПЦР – 26,9 раз, чем для ПЦР ДНК МБТ(-) ($P=0,0018$). Во 2-й подгруппе – в 264,1 ($P=0,0002$) и 720 раз ($P<0,0001$), в 3-й – в 13,6 ($P=0,0012$) и 6,5 раз ($P=0,014$) соответственно, таблица 4.14.

При использовании критерия Макнемара для выявления разности между вероятностью обнаружения КУМ методом люминесцентной микроскопии и в классическом посевах мокроты на твердые среды разность составила для 1-й

подгруппы – 21,3% (95% ДИ: 11,6-30,9), ($P = 0,0001$). Разность между вероятностью обнаружения МБТ методом ПЦР ДНК МБТ и в классическом посеве мокроты на твёрдые среды составила - 31,3% (95% ДИ: 20,5-42,0), ($P < 0,0001$). А вот разность между вероятностью обнаружения КУМ методом люминесцентной микроскопии и МБТ методом ПЦР ДНК МБТ составила – 10,0% (95% ДИ: -20,7-0,7), ($P = 0,115$) (критерий Макнемара), что говорит в последнем случае об отсутствии статистически значимых различий между данными исследованиями.

Таким образом, у больных с ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулез в лечебном учреждении ФСИН с помощью люминесцентной микроскопии обнаружены КУМ у 46,3% (37/80) ($P < 0,0001$), ДНК МБТ с помощью картриджной системы методом ПЦР у 36,3% (29/80) ($P < 0,0001$). В гражданском ПТД КУМ у 65,1% (41/63) ($P < 0,0001$), ДНК МБТ методом ПЦР у 73,0% (46/63) ($P < 0,0001$) соответственно. В лечебном учреждении ФСИН у больных без ВИЧ-инфекции с подозрением на туберкулез КУМ у 18,8% (15/80) ($P = 0,0002$), ДНК МБТ методом ПЦР у 25,0% (20/80) ($P = 0,0007$).

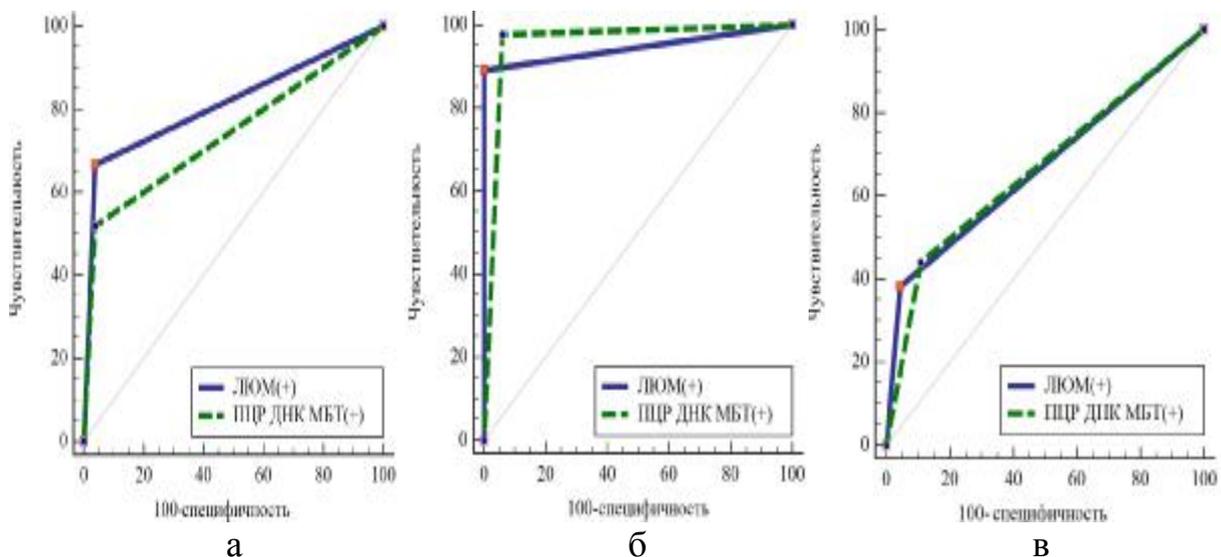


Рисунок 4.8 – ROC-кривая для классификационной переменной: обнаружение МБТ методом посева мокроты и переменных: обнаружение МБТ методом люминесцентной микроскопии и ПЦР ДНК МБТ (а - лечебное учреждение ФСИН ВИЧ(+), б - гражданский ПТД, в - лечебное учреждение ФСИН ВИЧ(-))

Для оценки диагностической эффективности люминесцентной микроскопии и ПЦР ДНК МБТ проведён ROC-анализ и построены графики ROC-кривых. В качестве классифицируемой переменной для построения графика ROC-кривых использован результат обнаружения МБТ в посевах мокроты, а в качестве независимых – обнаружение КУМ при люминесцентной микроскопии и ПЦР ДНК МБТ, рисунок 4.8.

Данные ROC-анализа: коэффициенты и среднеквадратические ошибки для МБТ(+) ПЦР ДНК МБТ, микроскопия МБТ(+), ЛУ к R по посеву и ЛУ к R по ПЦР ДНК МБТ представлены в таблице В.8 (см. приложение).

Площадь ROC-кривой для обнаружения КУМ при люминесцентной микроскопии и посевом для больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН составила 0,814 ($P < 0,0001$), поэтому данный тест можно отнести к категории очень хорошей прогностической модели, для обнаружения МБТ методом ПЦР ДНК МБТ и посевом - 0,740 ($P < 0,0001$), поэтому данный тест можно отнести к категории хорошей прогностической модели, для обнаружения ЛУ МБТ к R по ПЦР ДНК МБТ и в посевах мокроты составила 0,792 ($P < 0,0001$). Все три теста можно отнести к категории хорошей прогностической модели, таблица В.8 (приложение). Стоит заметить, что в качестве сравнения прогностическая модель для гражданского ПТД для данных показателей является отличной прогностической моделью.

Наши результаты были использованы для построения модели предсказания обнаружения МБТ методом посева мокроты у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН. При построении модели все признаки были включены. Это обнаружение МБТ методом ПЦР ДНК МБТ и КУМ в мокроте методом люминесцентной микроскопии. Результат представлен в таблице 4.15.

Таблица 4.15 – Общая подгонка модели для признаков: обнаружение МБТ методом ПЦР ДНК МБТ и КУМ в мокроте методом люминесцентной микроскопии

Логарифмическое правдоподобие –2 нулевой модели	100,893
Логарифмическое правдоподобие –2 полной модели	60,903
Хи-квадрат	39,990
DF	2
Уровень значимости	P < 0,0001
Кокс и Шелл R2	0,3934
Нэйджелкерк R2	0,5489

Часть дисперсии, объяснимая с помощью логистической регрессии, в данном случае составляет 54,89%, χ^2 для предикторов равен 39,99, при 2 степенях свободы (**P < 0,0001**): это означает, что, по крайней мере, один из предикторов связан с обнаружением МБТ методом посева мокроты у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН, таблица 4.15. Ниже приведённая таблица 4.16 суммирует информацию о каждой переменной в модели.

Таблица 4.16 – Коэффициенты и среднеквадратические ошибки

Переменная	Коэффициент	Se	Вальд	P	OШ (95% ДИ)
ЛЮМ (+)	3,34966	1,08236	9,5776	0,0020	28,5 (3,4-238)
ПЦР ДНК МБТ (+)	2,41048	1,12122	4,6220	0,0316	11,1 (1,2-100)
Постоянная	-0,62917	0,34317	3,3614	0,0667	-
коэффициент β	6,20039	1,38688	19,9877	<0,0001	493 (32,5-7470)
Постоянная	-2,78669	0,69975	15,8594	0,0001	-

коэффициент β - предсказательная вероятность для сочетания предикторов: обнаружение МБТ методом ПЦР ДНК МБТ и КУМ в мокроте методом люминесцентной микроскопии.

В нашем случае получились: сверх значимый коэффициент $a = -0,62917$ и значимые коэффициенты $b_1 = 3,34966$, $b_2 = 2,41048$. При помощи этих двух значений коэффициентов мы можем для каждого значения Т-типизации рассчитать вероятность p .

Согласно данной модели, при обнаружении КУМ при люминесцентной микроскопии при фиксации других переменных ОШ обнаружения МБТ методом

посева у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН увеличивается в 28,5 раз, в свою очередь, для обнаружения МБТ методом ПЦР ДНК МБТ ОШ обнаружения МБТ методом посева мокроты увеличивается в 11,1 раз, таблица 4.16.

ОШ для сочетания данных предикторов обнаружить МБТ(+) методом посева мокроты у больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН повышается до 493. Правильно классифицировано по данной модели - 81,25% случаев при площади под кривой ROC (AUC) - 0,860 (Se - 0,0407, 95% ДИ 0,765-0,928), см. рисунок 4.9. В нашей модели AUC=0,860, что говорит об очень хорошем качестве модели.

Таким образом, у пациента с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН при подозрении на туберкулез сочетание люминесцентной микроскопии и ПЦР ДНК МБТ значительно увеличивает вероятность обнаружения МБТ (ОШ=493). То есть всем пациентам, без исключения с ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулез в лечебном учреждении ФСИН до получения результатов мокроты методом посева необходимо обязательно проводить люминесцентную микроскопию и исследование методом ПЦР ДНК МБТ.

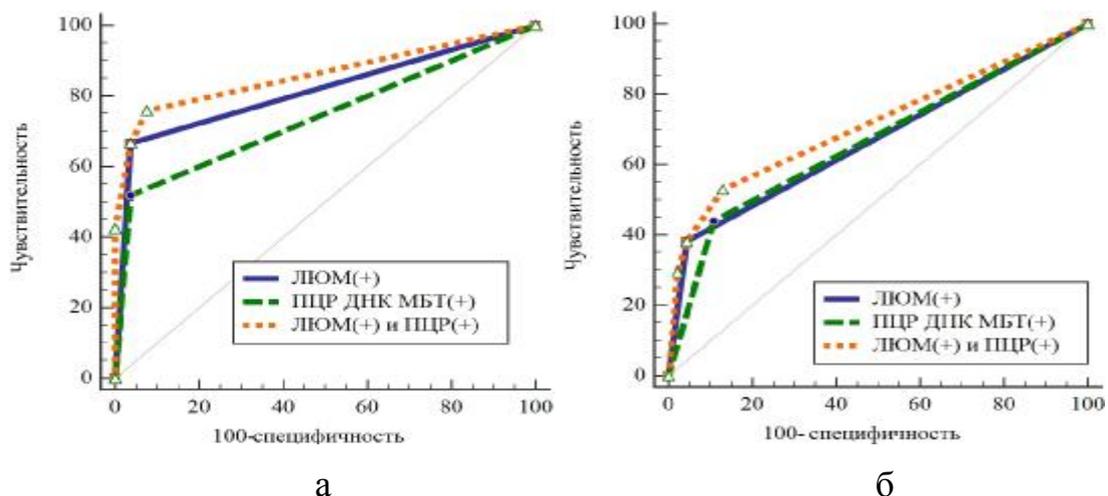


Рисунок 4.9 – ROC-кривые для признаков: обнаружение МБТ методом ПЦР ДНК МБТ и КУМ в мокроте методом люминесцентной микроскопии и их сочетания у больных туберкулезом в лечебном учреждении ФСИН, а – ВИЧ(+), б – ВИЧ(-)

Таким образом, чувствительность обнаружения КУМ методом люминесцентной микроскопии у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН – 66,67%, специфичность – 96,15%, против 51,85% и 96,15% при использовании метода ПЦР ДНК МБТ. Совместное использование этих двух методов обнаруживает КУМ или МБТ у 53,8% (43/80), чувствительность 75,93% при специфичности 92,31% ($P < 0,0001$), рисунок 4.9.

Вероятность получить положительный результат МБТ(+) в посеве мокроты по обнаружению КУМ при люминесцентной микроскопии и ПЦР ДНК МБТ(+) равна $p = 2,71828183^Z / 1 + 2,71828183^Z$, $z = -0,62917 + 3,34966x(\text{Л}) + 2,41048x(\text{П})$,

где Л - положительная люминесцентная микроскопия =1, отрицательная=0, П – МБТ(+) при ПЦР ДНК МБТ=1, МБТ(-)=0.

Как следует из рисунка 4.10, чувствительность и специфичность обнаружения ЛУ к Р методом ПЦР ДНК МБТ у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН составляет: 66,67% и 91,67% соответственно. Как следует из выше изложенного, уровни классификации модели имеют достаточно высокие показатели, то есть 83,3% случаев удалось классифицировать верно.

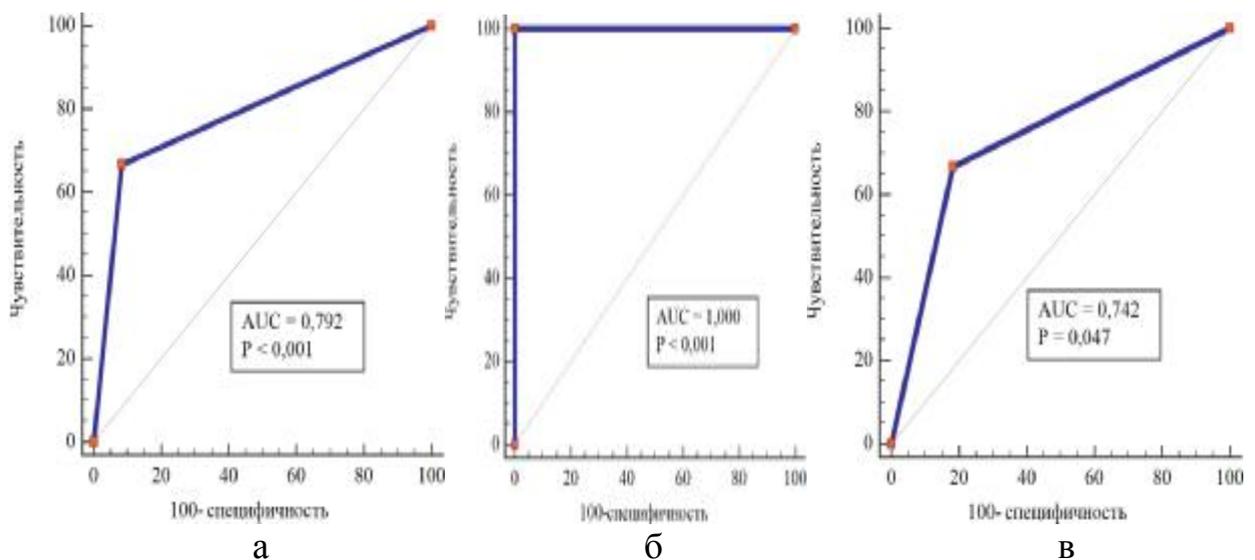


Рисунок 4.10 – ROC-кривая для признака: обнаружение ЛУ к Р методом ПЦР ДНК МБТ у больных туберкулезом (а - с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН, б - с ВИЧ-инфекцией в гражданском ПТД, в - без ВИЧ-инфекции в лечебном учреждении ФСИН)

Из анализа стандартизованных коэффициентов, для вероятного обнаружения МБТ методом посева на твёрдые среды наиболее сильным предиктором является люминесцентная микроскопия. На втором месте результат ПЦР ДНК МБТ, то есть исследования, результат которых будет известен в течение нескольких часов.

Резюме

При изучении распространенности латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) среди осужденных без ВИЧ-инфекции с использованием аллерегена туберкулезного рекомбинантного (кожная проба с АТР) выявлено, что 56 из 228 обследованных имеют положительную пробу в сочетании с отсутствием жалоб, клинических и рентгенологических проявлений туберкулеза. Таким образом доказано: распространенность ЛТИ среди осужденных высокая и составляет – 24,6%.

Создана формула для расчёта вероятности ЛТИ.

$$\text{Вероятность ЛТИ в ИУ ФСИН} = \frac{2,71828183^Z}{1+2,71828183^Z},$$

$$z = -1,39281 + 0,015446x (\text{Д}) + -0,74838x (\text{К}),$$

где Д - длительность пребывания в МЛС в мес., К - наличие контакта с больным туберкулезом=1, нет=0.

Количество больных ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от степени угнетения иммунитета с туберкулезом, выявленным рентгенологическим методом, увеличивается: с 55,9% (33/59) (при числе CD₄⁺лимфоцитов менее 100 кл/мкл) до 77,8% (49/63) (при уровне CD₄⁺лимфоцитов 500 и более кл/мкл) (P=0,006), а выявленным клиническим - уменьшается с 32,2% (19/59) до 6,3% (4/63) (P<0,0001),

Таким образом, для выявления заболевания эффективность сплошного рентгенологического исследования при снижении иммунитета снижается, а для клинического (по жалобам пациента) увеличивается.

Выявлены клинические признаки у ВИЧ-инфицированных осуждённых высоковероятные на наличие туберкулеза: слабость, кашель с мокротой, клинические проявления микоза, гепатомегалия и лимфаденопатия. Создана формула для расчёта вероятности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных осуждённых по клиническим признакам:

$$\text{Вероятность} = \frac{2,71828183^Z}{1+2,71828183^Z}$$

$z=2,4124+(-1,93642)x(C)+(-2,24150)x(K)+(-4,38312)x(M)+2,5655x(\Gamma)+1,78557x(L)$, где «С» - отсутствие слабости, «К» - отсутствие кашля с мокротой, «М» - отсутствие микоза, «Г» - наличие гепатомегалии, «Л» - наличие лимфаденопатии. В формуле отсутствие слабости (наличие=0, отсутствие=1), отсутствие кашля с мокротой (наличие=0, отсутствие=1), отсутствие микоза (наличие=0, отсутствие=1), наличие гепатомегалии (наличие=1, отсутствие=0), наличие лимфаденопатии (наличие=1, отсутствие=0).

У больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН при снижении уровня CD_4^+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл массовая постановка иммунологических проб неэффективна, а именно точка отсечения при постановке пробы с АТР у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией по уровню CD_4^+ лимфоцитов составляет 210 кл/мкл. Ниже этого уровня постановка АТР у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН (с чувствительностью – 56,4%, со специфичностью – 80,5%) при массовом использовании теряет практический смысл, но возможна по индивидуальным показаниям.

Подытожим: у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН люминесцентная микроскопия позволяет обнаружить КУМ у 46,3% (37/80) ($P<0,0001$), обнаружение ДНК МБТ с помощью картриджной системы методом ПЦР у 36,3% (29/80) ($P<0,0001$). Применение тест-системы GeneXpert МТВ/Rif совместно с люминесцентной микроскопией мокроты обнаруживает МБТ у 53,8% (43/80) ($P<0,0001$). У 43/80 (53,8%) регистрировали обнаружение МБТ или ДНК МБТ хотя бы одним из возможных методов. Подтверждение культуральным методом было у 41 (95,3%). У 43/80 (53,8%) МБТ выявлялись при сочетании люминесцентной микроскопии и ПЦР ДНК МБТ. Одновременно тремя методами возбудитель туберкулеза установлен у 56/80 (70,0%). Результаты культурального и молекулярно-генетического метода совпали в 68,8% (55/80) случаев. В 35,0% (28/80) случаев результаты сочетания обоих методов были положительными, в 65,0% (52/80) - отрицательными. Полученные результаты показали среднюю силу взаимосвязи для двух методов по

Крамеру (0,359; $P = 0,999$). Использование сочетания люминесцентной микроскопии и молекулярно-генетического метода повышает выявление МБТ или ДНК МБТ на 7,5% и 17,5%, чем по каждому методу в отдельности.

Разность между вероятностью обнаружения КУМ методом люминесцентной микроскопии и МБТ методом ПЦР ДНК МБТ составила -10,0% (95% ДИ: -20,7-0,7), ($P = 0,1153$) (критерий Макнемара).

Чувствительность и специфичность обнаружения ЛУ к R методом ПЦР ДНК МБТ у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН составляет: 66,7% и 91,7% и позволяет, при обнаружении ЛУ к R, провести раннюю коррекцию химиотерапии у больного.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ У БОЛЬНЫХ В ЛЕЧЕБНОМ УЧРЕЖДЕНИИ ФСИН

5.1. Социально-демографическая характеристика больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез

Для изучения особенностей туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН пациенты 1-й группы (n=302) в зависимости от исходного количества CD_4^+ лимфоцитов были разделены на 5 подгрупп и в зависимости от времени обнаружения и течения туберкулеза (n=363) на 3 подгруппы (см. главу 2.3). В качестве групп сравнения представлены пациенты 2-й и 3-й групп, таблица 5.1.

Таблица 5.1 – Распределение больных в наблюдаемых группах по возрасту

группы и подгруппы %, (абс.)		Me (LQ-UQ) лет	Возраст, годы				
			<20 лет	20-29	30-39	40-49	50-59
подгруппы 1-й группы	1.1 (n=62)	32 (28-37)	1,6% (1)	30,6% (19)	51,6% (32)	14,5% (9)	1,6% (1)
	1.2 (n=50)	32 (28-38)	-	34% (17)	48% (24)	16% (8)	2% (1)
	1.3 (n=56)	34 (30-38)	-	19,6% (11)	58,9% (33)	17,9% (10)	3,6% (2)
	1.4 (n=63)	32 (29-36,8)	-	36,5% (23)	49,2% (31)	12,7% (8)	1,6% (1)
	1.5 (n=71)	32 (28-36)	-	42,3% (30)	43,7% (31)	11,3% (8)	2,8% (2)
	χ^2 ; p для DF=4	H=5,991; P=0,198	-	7,782; 0,1	3,087; 0,543	1,367; 0,849	0,773; 0,941
	1a (n=262)	31 (19, 27-35, 51)	0,8% (2)	42,7% (112)	46,2% (121)	9,5% (25)	0,8% (2)
	1б (n=65)	36 (23, 33-42, 56)	-	13,8% (9)	55,4% (36)	24,6% (16)	6,2% (4)
	1в (n=36)	32,5 (22, 27,5-40,5, 56)	-	30,6% (11)	44,4% (16)	22,2% (8)	2,8% (1)
	H; p (DF=2), отличаются 1 и 2-я P<0,01	35,938; < 0,001	-	19,38; <0,001	1,933; 0,380	12,74; 0,002	8,154; 0,017
1-я (n=363)	32 (28-37)	0,6% (2)	36,4% (132)	47,7% (173)	13,5% (49)	1,9% (7)	
2-я (n=67)	36 (32-41)	-	13,4% (9)	55,2% (37)	23,9% (16)	7,5% (5)*	
3-я (n=206)	31 (25-39)	3,4% (7)	37,9% (78)	35,4% (73)	14,1% (29)	9,2% (19)**	
χ^2 ; p для DF=2	H=17,330; P <0,001	8,711; 0,012	14,76; 0,001	11,44; 0,003	4,959; 0,083	16,17; <0,001	

* - один пациент в возрасте 69 лет, ** - три пациента в возрасте 62 лет.

У больных с ВИЧ-инфекцией туберкулез в лечебном учреждении ФСИН независимо от уровня иммунитета наиболее чаще выявляется в двух возрастных группах: 20-29 лет и 30-39 лет. В возрасте 20-29 лет впервые выявленный

туберкулез встречается чаще в 42,7% (112/262) случаев, чем с хроническим течением – 30,6% (11/36) или рецидив – 13,8% (9/65), то есть данное сочетание заболеваний чаще встречается у мужчин наиболее трудоспособного и репродуктивного возраста. В гражданском ПТД – чаще в возрасте 30-39 лет – 55,2% (37/67) ($P=0,003$), таблица 5.1.

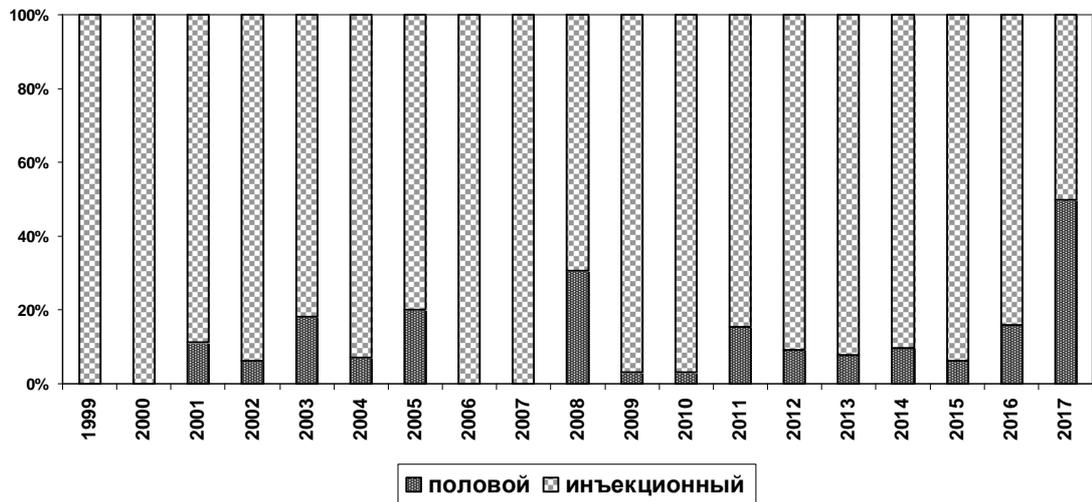


Рисунок 5.1 – Путь заражения ВИЧ-инфекцией больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН (n=363)

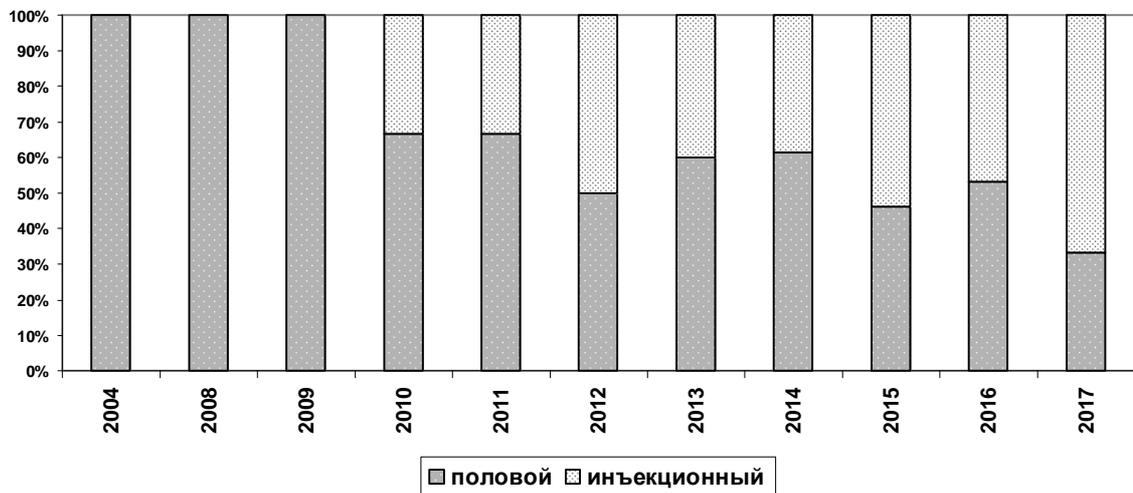


Рисунок 5.2 – Путь заражения ВИЧ-инфекцией больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в гражданском ПТД (n=67)

Чаще всего у больных туберкулезом в лечебном учреждении ФСИН отмечается парентеральный путь заражения ВИЧ - 91,7% (333/363), напротив, для гражданского ПТД характерен преимущественно половой путь заражения - 56,7% (38/67) ($P<0,001$), рисунки 5.1 и 5.2.

Таблица 5.2 – Распределение больных по месту выявления ВИЧ-инфекции

группы и подгруппы %, (абс.)		гражданский ВИЧ-центр	учреждения ФСИН		
			СИЗО	ИУ	ЛИУ
1-я (n=363)		28,1% (102)	60,6% (220)	8,8% (32)	2,5% (9)
2-я (n=67)		71,6% (48)	3,0% (2)	25,4% (17)	-
χ^2 ; p для DF=1 (ТМФ)		45,31; <0,001 (<0,001)	72,91; <0,001 (<0,001)	13,76; <0,001 (<0,001)	-
подгруппы 1-й группы	1а (n=262)	30,2% (79)	59,5% (156)	8,0% (21)	2,3% (6)
	2б (n=65)	23,1% (15)	61,5% (40)	12,3% (8)	3,1% (2)
	3в (n=36)	22,2% (8)	66,7% (24)	8,3% (3)	2,8% (1)
χ^2 ; p для DF=2		1,052; 0,591	0,702; 0,704	1,205; 0,547	0,148; 0,929

Таблица 5.3 – Распределение больных по месту выявления туберкулеза

группы и подгруппы %, (абс.)		гражданский ПТД	учреждения ФСИН		
			СИЗО	ИУ	ЛИУ
1-я (n=363)		7,4% (27)	33,1% (120)	44,1% (160)	15,4% (56)
2-я (n=67)		85,1% (57)	1,5% (1)	13,4% (9)	-
3-я (n=206)		-	21,8% (45)	74,8% (154)	3,4% (7)
χ^2 ; p для DF=2 или для DF=1 (ТМФ)		212; <0,001 (<0,001)	32,08; <0,001	91,3; <0,001	18,11; <0,001 (<0,001)
подгруппы 1-й группы	1а (n=262)	1,5% (4)	27,1% (71)	50,8% (133)	20,6% (54)
	1б (n=65)	23,1% (15)	43,1% (28)	30,8% (20)	3,1% (2)
	1в (n=36)	22,2% (8)	58,3% (21)	19,4% (7)	-
χ^2 ; p для DF=2		47,82; <0,001	17,54; <0,001	18,28; <0,001	19,56; <0,001

У больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН ВИЧ-инфекция статистически значимо чаще выявлялась в СИЗО (60,6%), а туберкулез в ИУ ФСИН (44,1%), а ВИЧ-инфекция у больных в гражданском ПТД выявлена в гражданском ВИЧ-центре у 71,6% (48/67) и туберкулез у 14,9% (10/67) в МЛС ($P < 0,001$). У больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от времени развития и длительности течения туберкулеза последний чаще выявлялся у впервые выявленных больных в ИУ ФСИН – 50,8% (133/262) ($P < 0,001$), при рецидиве и хроническом течении заболевания в СИЗО – у 43,1% (28/65) и 58,3% (21/36) ($P < 0,001$) больных соответственно. Это объясняется тем, что при поступлении в СИЗО всем подозреваемым в преступлении проводится исследование крови на ВИЧ, а в

исправительном учреждении ФСИН всем осуждённым проводится двукратно в год скрининговое флюорографическое исследование грудной клетки, таблицы 5.2 и 5.3.

Распределение больных по времени развития и течению туберкулеза представлено в таблице 5.4.

Таблица 5.4 - Распределение больных по времени развития и течению туберкулеза

группы и подгруппы %, (абс.)	подгруппы 1-й группы					χ^2 ; p для df=4	1-я (n=363)	2-я(n=67)	3-я (n=206)	χ^2 ; p (df=1)
	1.1 (n=62)	1.2 (n=50)	1.3 (n=56)	1.4 (n=63)	1.5 (n=71)					
впервые выявленный	87,1% (54)	76% (38)	62,5% (35)	71,4% (45)	69,0% (49)	10,3; 0,036	72,2% (262)	83,6% (56)	(206)	3,82; 0,025
рецидив	8,1% (5)	22,0% (11)	26,8% (15)	23,8% (15)	19,7% (14)	7,868; 0,097	17,9% (65)	4,5% (3)	-	7,661; 0,003
хронический+ обострения	4,8% (3)	2% (1)	10,7% (6)	4,8% (3)	11,3% (8)	6,059; 0,195	9,9% (36)	11,9%(8)	-	0,252; 0,308

Распределение больных по времени развития и течению туберкулеза в подгруппах 1-й группы статистически не значимо. Впервые выявленный туберкулез чаще встречался во 2-й группе – 83,6% (56/67), чем в 1-й – 72,2% (262/363) ($P=0,025$) и напротив, рецидив заболевания чаще в 1-й группе 17,9% (65/363) по сравнению со 2-й – 4,5% (3/67) ($P=0,003$), таблица 5.4.

Следовательно, у пациентов с туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН частота развития впервые выявленного, рецидива и хронического течения не зависит от степени снижения иммунитета. Однако чаще обнаруживается впервые выявленный туберкулез (от 62,5% до 87,1%). Впервые выявленный туберкулез чаще встречался у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в гражданском ПТД – 83,6%, чем в лечебном учреждении ФСИН – 72,2% ($P=0,025$) и, напротив, рецидив заболевания чаще в лечебном учреждении ФСИН - 17,9%, чем в гражданском ПТД – 4,5% ($P=0,003$).

Распределение больных по первичности выявления ВИЧ-инфекции и туберкулеза представлено в таблице 5.5.

Таблица 5.5 – Распределение больных в наблюдаемых группах по первичности выявления ВИЧ-инфекции и туберкулеза

группы и подгруппы %, (абс.)	подгруппы 1-й группы					χ^2 ; p (DF=4)	1-я (n=363)	2-я (n=67)	χ^2 ; p; (ТМФ)
	1.1 (n=62)	1.2 (n=50)	1.3 (n=56)	1.4 (n=63)	1.5 (n=71)				
ВИЧ-инфекция ранее туберкулеза	96,8% (60)	90% (45)	83,9% (47)	87,3% (55)	80,3% (57)	9,145; 0,058	85,4% (310)	97,0% (65)	5,839; 0,008 (0,004)
туберкулез ранее ВИЧ- инфекции	3,2% (2)	10% (5)	16,1% (9)	12,7% (8)	19,7% (14)	9,145; 0,058	14,6% (53)	3,0% (2)	

Заражение ВИЧ-инфекцией ранее туберкулеза происходило чаще всего в подгруппах 1-й группы (достигая 80,3-96,8%) и 1-й 85,4% (310/363) и 2-й группах 97,0% (65/67) ($P=0,008$), таблица 5.5.

Следовательно, у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией ВИЧ-инфекция обнаруживается ранее туберкулеза чаще - в 97,0% в гражданском учреждении здравоохранения и в лечебном учреждении ФСИН (85,4%) ($P=0,008$). Данный факт не зависит от уровня CD_4^+ лимфоцитов пациентов.

5.2. Клинико-рентгенологические особенности коинфекции ВИЧ/туберкулез у больных в лечебном учреждении ФСИН

При снижении уровня иммунитета отмечается увеличение внелёгочных (со статистически значимым различием по туберкулезу внутригрудных лимфоузлов) и генерализованных (без статистически значимого различия) форм. Наиболее часто встречающейся клинической формой в данных подгруппах (54,8-73,2%) и 1-й и 2-й группе был инфильтративный туберкулез. В 1-й группе инфильтративный туберкулез обнаруживался чаще, чем во 2-й – 62,8% (228/363) и 49,3% (33/67) ($P=0,026$) и, наоборот, во 2-й группе чаще 28,4% (19/67), чем в 1-й диссеминированная форма туберкулеза - 9,1% (33/363) ($P<0,001$) и туберкулёма – 7,5% (5/67) и 1,1% (4/363) ($P=0,003$), таблица 5.6.

Таблица 5.6 – Распределение больных по исходной клинической форме

Исходная клиническая форма	подгруппы 1-й группы %, (абс.)					χ^2 :p (DF=4)	1-я (n=363) % (абс.)	2-я (n=67) % (абс.)	χ^2 :p (DF=1) (ТМФ)
	1.1 (n=62)	1.2 (n=50)	1.3 (n=56)	1.4 (n=63)	1.5 (n=71)				
очаговый	9,7% (6)	18% (9)	12,5% (7)	15,9% (10)	16,9% (12)	2,254; 0,689	17,6% (64)	9,0% (6)	2,519; 0,056 (0,050)
инфильтративный	54,8% (34)	56% (28)	71,4% (40)	66,7% (42)	73,2% (52)	7,796; 0,099	62,8% (228)	49,3% (33)	3,807; 0,026 (0,026)
диссеминированный	11,3% (7)	12% (6)	14,3% (8)	7,9% (5)	2,8% (2)	6,067; 0,194	9,1% (33)	28,4% (19)	17,98;<0,001
милиарный	4,8% (3)	2% (1)	-	-	-	8,583; 0,072	1,1% (4)	-	-
милиарный и диссеминированный (в сумме)	16,1% (10)	14% (7)	14,3% (8)	7,9% (5)	2,8% (2)	8,426; 0,077	10,2% (37)	28,4% (19)	16,46; <0,001 (<0,001)
казеозная пневмония	1,6% (1)	-	-	1,6% (1)	-	2,851; 0,583	0,6% (2)	-	-
туберкулёма	-	-	-	3,2% (2)	2,8% (2)	5,115; 0,276	1,1% (4)	7,5% (5)	8,279; 0,003 (0,006)
ФКТЛ	-	-	-	1,6% (1)	1,4% (1)	2,54; 0,637	1,1% (4)	1,5% (1)	0,119; 0,365 (0,573)
экссудативный плеврит	1,6% (1)	2% (1)	1,8% (1)	-	1,4% (1)	1,155; 0,886	1,4% (5)	1,5% (1)	0,243; 0,311 (0,640)
туберкулез внутригрудных лимфоузлов	11,3% (7)	4% (2)	-	-	-	20,82; <0,001	2,8% (10)	1,5% (1)	0,032; 0,429 (0,468)
туберкулез периферических лимфоузлов	1,6% (1)	4% (2)	-	1,6% (1)	-	4,516; 0,340	1,1% (4)	-	-
туберкулез бронхов	3,2% (2)	2% (1)	-	-	-	5,563; 0,234	0,8% (3)	-	-
туберкулез брюшины	-	-	-	-	1,4% (1)	-	0,3% (1)	-	-
туберкулез позвоночника	-	-	-	1,6% (1)	-	-	0,3% (1)	-	-
цирротический	-	-	-	-	-	-	-	1,5% (1)	-

Следовательно, у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН при снижении уровня иммунитета отмечается увеличение внелёгочных и генерализованных форм туберкулеза. Наиболее часто встречающейся исходной клинической формой независимо от уровня CD4⁺ лимфоцитов был инфильтративный туберкулез в лечебном учреждении ФСИН и в гражданском ПТД.

Таблица 5.7 – Распределение больных по характеру начала заболевания

группы и подгруппы %, (абс.)	подгруппы 1-й группы					χ^2 ; p (DF=4)	1-я (n=363)	2-я (n=67)	3-я (n=206)	χ^2 ; p; (DF=2)
	1.1 (n=62)	1.2 (n=50)	1.3 (n=56)	1.4 (n=63)	1.5 (n=71)					
острое	38,7% (24)	28% (14)	17,9% (10)	7,9% (5)	7,0% (5)	29,68; <0,001	17,4% (63)	67,2% (45)	4,4% (9)	133,4 ; <0,001
постепенное	61,3% (38)	72% (36)	82,1% (46)	92,1% (58)	93,0% (66)		82,6% (300)	32,8% (22)	95,6% (197)	

В подгруппах больных 1-й группы, то есть при снижении уровня иммунитета у ВИЧ-инфицированных больных отмечается увеличение числа пациентов с острым началом заболевания с 7,0% (5/71) до 38,7% (24/62). При повышении уровня CD₄⁺лимфоцитов растёт соответственно число с постепенным началом заболевания от 61,3% (38/62) до 93,0% (66/71) (P<0,001). Стоит отметить, что острое начало заболевания чаще диагностировалось во 2-й группе – у 67,2% (45/67), а постепенное в 3-й – у 95,6% (197/206) больных (P<0,001), таблица 5.7.

Следовательно, у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН при снижении уровня иммунитета отмечается рост числа пациентов с острым началом заболевания с 7,0% до 38,7% и, напротив, при повышении уровня CD₄⁺лимфоцитов растёт число с постепенным началом заболевания с 61,3% до 93,0% (P<0,001). У пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией острое начало заболевания определяется чаще в гражданском противотуберкулезном диспансере – у 67,2%, в лечебном учреждении ФСИН чаще диагностируется постепенное начало заболевания – у 82,6%, как и у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции у 95,6% (P<0,001).

Таблица 5.8 – Локализация поражения специфическим процессом

подгруппы и группы %, (абс.)		органы дыхания	лёгкие	сочетание внелёгочного и органов дыхания	внелёгочной
подгруппы 1-й группы	1.1 (n=62)	71,0% (44)	83,9% (52)	27,4% (17)	1,6% (1)
	1.2 (n=50)	84,0% (42)	88,0% (44)	12,0% (6)	4% (2)
	1.3 (n=56)	96,4% (54)	98,2% (55)	3,6% (2)	-
	1.4 (n=63)	88,9% (56)	96,8% (61)	7,9% (5)	3,2% (2)
	1.5 (n=71)	93,0% (66)	97,2% (69)	5,6% (4)	1,4% (1)
	χ^2 ; p для DF=4	20,97; <0,001	15,62; 0,004	22,49; <0,001	2,799; 0,592
	1a (n=262)	87,8% (230)	92,0% (241)	10,3% (27)	1,9% (5)
	1б (n=65)	87,7% (57)	98,5% (64)	10,8% (7)	1,5% (1)
	1в (n=36)	91,7% (33)	97,2% (35)	8,3% (3)	-
	χ^2 ; p для DF=2	0,473; 0,790	4,534; 0,104	0,163; 0,922	0,716; 0,699
1-я (n=363)		88,2% (320)	93,7% (340)	10,2% (37)	1,6% (6)
2-я (n=67)		68,7% (46)	65,7% (44)	31,3% (21)	-
χ^2 ; p		15,47; <0,0001	43,51; <0,0001	19,91; <0,0001	0,243; 0,311

В подгруппах больных 1-й группы при повышении уровня иммунитета увеличивается поражение специфическим процессом лёгких с 83,9% до 97,2% ($P=0,004$), органов дыхания с 71,0% до 93,0% ($P<0,001$) и снижается сочетание внелёгочного и органов дыхания с 27,4% до 5,6% ($P<0,001$), при этом отсутствует статистически значимая зависимость от локализации поражения и длительности течения специфического процесса, таблица 5.8.

У пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН чаще диагностируется поражение органов дыхания у 88,2% (320/363) ($P<0,0001$) и лёгких 93,7% (340/363) ($P<0,0001$), при этом в гражданском ПТД - сочетание внелёгочных и поражения органов дыхания у 31,3% (21/67) ($P<0,0001$) наблюдений.

Следовательно, у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН при снижении уровня иммунитета отмечается снижение поражения органов дыхания с 93,0% до 71,0%, лёгких с 97,2% до 83,9% и увеличение сочетания внелёгочного и органов дыхания с 5,6% до 27,4%.

При снижении уровня иммунитета у ВИЧ-инфицированных больных отмечается увеличение числа пациентов с выраженными клиническими проявлениями: с 5,6% (4/71) до 77,4% (48/62) ($P < 0,001$) и, напротив, уменьшение числа пациентов с отсутствием и со слабовыраженными клиническими проявлениями с 23,8% до 4,0% и с 40,8% до 3,2%. У больных 3-й группы в четверти случаев 25,2% (52/206) ($P < 0,001$) клинические проявления отсутствовали и слабовыраженными у 40,3% (83/206) ($P = 0,002$). Выраженные клинические проявления чаще выявлялись во 2-й группе - 41,8% (28/67) и в 1-й 30,6% (111/363), чем в 3-й - 0,5% (1/206) ($P < 0,001$). У больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН выраженность степени тяжести клинических проявлений не зависит от времени развития и длительности течения туберкулеза, таблица 5.9. [15]

Таблица 5.9 – Распределение больных по степени выраженности клинических проявлений

подгруппы и группы %, (абс.)		Клинические проявления:			
		отсутствуют (1-я степень)	слабо выражены (2-я степень)	умеренно выражены (3-я степень)	выражены (4-я степень)
подгруппы 1-й группы	1.1 (n=62)	4,8% (3)	3,2% (2)	14,5% (9)	77,4% (48)
	1.2 (n=50)	4% (2)	18% (9)	28% (14)	50% (25)
	1.3 (n=56)	5,4% (3)	33,9% (19)	28,6% (16)	32,1% (18)
	1.4 (n=63)	23,8% (15)	34,9% (22)	27,0% (17)	14,3% (9)
	1.5 (n=71)	11,3% (8)	40,8% (29)	42,3% (30)	5,6% (4)
	$\chi^2; p, (DF=4)$	18,2; 0,001	30,23; <0,001	12,62; 0,013	93,65; <0,001
	1a (n=262)	14,1% (37)	26,7% (70)	27,5% (72)	31,7% (83)
	1б (n=65)	10,8% (7)	29,2% (19)	27,7% (18)	32,3% (21)
	1в (n=36)	8,3% (3)	47,2% (17)	25% (9)	19,4% (7)
	$\chi^2; p, (DF=2)$	1,274; 0,529	6,437; 0,040	0,105; 0,949	2,343; 0,309
1-я (n=363)		12,9% (47)	29,2% (106)	27,3% (99)	30,6% (111)
2-я (n=67)		-	19,4% (13)	38,8% (26)	41,8% (28)
3-я (n=206)		25,2% (52)	40,3% (83)	34,0% (70)	0,5% (1)
$\chi^2; p, (DF=2)$		28,92; <0,001	12,73; 0,002	5,119; 0,077	86,39; <0,001

Таким образом, у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН при снижении уровня иммунитета отмечается увеличение

числа больных с выраженной степенью тяжести клинических проявлений: с 5,6% до 77,4% ($P < 0,001$) и, напротив, при увеличении уровня иммунитета отмечалось уменьшение степени тяжести клинических проявлений. У больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в гражданском ПТД и в лечебном учреждении ФСИН чаще выявляются выраженные клинические проявления в 41,8% и 30,6% соответственно, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции – 0,5% ($P < 0,001$), у последних чаще в четверти случаев клинические проявления отсутствовали.

Таблица 5.10 – Распределение по частоте и характеру симптомов интоксикации

подгруппы и группы %, (абс.)		Клинические симптомы интоксикации					
		слабость	похудание	лихорадка	повышенная потливость	снижение аппетита	
подгруппы 1-й группы	1.1 (n=62)	79,0% (49)	56,5% (35)	85,5% (53)	24,2% (15)	59,7% (37)	
	1.2 (n=50)	76% (38)	28% (14)	58% (29)	28% (14)	28% (14)	
	1.3 (n=56)	71,4% (40)	16,1% (9)	41,1% (23)	25% (14)	16,1% (9)	
	1.4 (n=63)	44,4% (28)	7,9% (5)	28,6% (18)	12,7% (8)	12,7% (8)	
	1.5 (n=71)	57,7% (41)	14,1% (10)	33,8% (24)	32,4% (23)	4,2% (3)	
	$\chi^2; p$ (DF=4)	22,36; <0,001	50,65; <0,001	53,14; <0,001	7,477; 0,113	66,16; <0,001	
	1a (n=262)	57,6% (151)	23,7% (62)	45,8% (120)	18,3% (48)	23,3% (61)	
	1б (n=65)	73,8% (48)	21,5% (14)	49,2% (32)	29,2% (19)	21,5% (14)	
	1в (n=36)	63,9% (23)	13,9% (5)	16,7% (6)	33,3% (12)	5,6% (2)	
	$\chi^2; p$ (DF=2)	5,888; 0,053	1,772; 0,412	11,98; 0,003	6,783; 0,034	5,956; 0,051	
1-я (n=363) %, (абс.)		61,2% (222)	22,3% (81)	43,5% (158)	21,8% (79)	21,2% (77)	
2-я (n=67) %, (абс.)		97,0% (65)	70,1% (47)	83,6% (56)	64,2% (43)	80,6% (54)	
3-я (n=206) %, (абс.)		42,7% (88)	24,8% (51)	20,4% (42)	30,1% (62)	2,4% (5)	
		$\chi^2; p$ (DF=2)	63,28; <0,001	65,72; <0,001	87,72; <0,001	49,69; <0,001	183,8; <0,001

При снижении иммунитета у пациентов 1-й – 5-й подгрупп 1-й группы отмечалось увеличение числа больных с жалобами на слабость, похудание, лихорадку и снижение аппетита ($P < 0,001$). Во 2-й группе по сравнению с 1-й и с 3-й было больше больных с жалобами на слабость 97% (65/67), похудание 70,1% (47/67), лихорадку - 83,6% (56/67) против 43,5% (158/363) 1-й группы, на повышенную потливость 64,2% (43/67) и снижение аппетита 80,6% (54/67) ($P < 0,001$). Стоит отметить, что у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН лихорадка определяется при рецидиве - 49,2%

(32/65), чем при впервые выявленном 45,8% (120/262) или хроническом течении - 16,7% (6/36) ($P=0,003$), таблица 5.10.

Боли в грудной клетке, как одно из проявлений туберкулеза легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (вовлечение в специфический процесс плевры), определялись в подгруппах 1-й группы у 32,3% (20/62), во 2-й – 12% (6/50), в 3-й – 25% (14/56), в 4-й – 11,1% (7/63), в 5-й – 18,3% (13/71) ($p=0,0174$). В 1-й группе у 20,9% (76/363), во 2-й у 20,9% (14/67), в 3-й у 15,0% (31/206) ($p = 0,209$).

Следовательно, у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН при снижении уровня иммунитета увеличивается число пациентов имеющих слабость, похудание, лихорадку, пониженный аппетит и боли в грудной клетке.

В подгруппах больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией (по степени снижения иммунитета) в лечебном учреждении ФСИН среди бронхолегочных проявлений заболевания определялась одышка с увеличением числа случаев при снижении иммунитета с 18,3% (13/71) до 64,5% (40/62), сухие хрипы с 2,8% (2/71) до 21,0% (13/62) ($P<0,001$). Чаще в группах определялся кашель с мокротой в 1-й у 67,8% (246/363) и 2-й у 58,2% (39/67), чем в 3-й 49,0% (101/206) ($P<0,001$). Чаще встречались одышка во 2-й группе, чем в 1-й и 3-й группах - 61,2% (41/67), 29,8% (108/363) и 14,1% (29/206) ($P<0,001$) и сухие хрипы – 16,4% (11/67), 8,0% (29/363) и 1,5% (3/206) ($P<0,001$) соответственно. Также наиболее жалуются на кашель с мокротой: при рецидиве - 84,6% (55/65), чем при впервые выявленном туберкулезе 62,2% (163/262), или хроническим течением - 77,8% (28/36) ($P=0,001$), таблица С.1 (приложение).

Установлено что, у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН при снижении уровня иммунитета отмечается увеличение числа пациентов с одышкой и сухими хрипами до 64,5% и 21,0% ($P<0,001$) соответственно. Также, независимо от уровня снижения иммунитета наиболее часто встречался кашель с мокротой до 79,0% (49/62) у пациентов с количеством CD_4^+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл.

Наиболее часто определялся кашель с мокротой у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН - 67,8% (246/363) и гражданском ПТД - 58,2% (39/67), чем без ВИЧ-инфекции в МЛС у 49,0% (101/206) ($P < 0,001$). У больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в гражданском ПТД чаще определялась одышка – 61,2% (41/67) и сухие хрипы – 16,4% (11/67), чем у пациентов в лечебном учреждении ФСИН независимо от ВИЧ-статуса. Кровохаркание встречалось у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН статистически значимо реже, чем без ВИЧ-инфекции: в 3,9% и 7,8% случаев соответственно ($p = 0,035$).

Таким образом, клинические проявления у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН выражены ярко и наиболее частым субъективным проявлением заболевания независимо от уровня снижения иммунитета является кашель с мокротой чаще слизистого характера. При снижении количества CD_4^+ лимфоцитов до менее 100 клеток в мкл отмечается увеличение числа пациентов имеющих одышку и сухие хрипы в качестве жалобы на состояние здоровья.

У большинства больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН диагностировалась герпетическая инфекция - 69,1% (251/363) и грибковое поражение кожи и/или слизистых - 95,6% (347/363) ($P < 0,001$). У больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в сравнении с больными в гражданском ПТД вторичная и оппортунистическая патология проявляется примерно с одинаковой частотой, кроме микозов. Последние встречаются у пациентов в лечебном учреждении ФСИН статистически значимо чаще – 95,6% (347/363) против – 76,1% (51/67) ($P < 0,001$). При этом в лечебном учреждении ФСИН независимо от уровня снижения иммунитета определяется почти полное поражение больных онихомикозом (от 85,9% до 95,2% по подгруппам). А онихомикоз встречается чаще в лечебном учреждении ФСИН, чем в гражданском ПТД у 92,0% и 28,4%, таблица 5.11.

Таблица 5.11 – Вторичная и оппортунистическая патология в исследованных группах

вид патологии	подгруппы 1-й группы %, (абс.)					χ^2 ; p (DF=4)	группы % (абс.)		χ^2 ; p (DF=1)
	1.1 (n=62)	1.2 (n=50)	1.3 (n=56)	1.4 (n=63)	1.5 (n=71)		1-я (n=363)	2-я (n=67)	
волосатая лейкоплакия языка	6,5% (4)	-	1,8% (1)	-	1,4% (1)	8,771; 0,067	1,7% (6)	-	-
папилломатозная инфекция	3,2% (2)	6% (3)	7,1% (4)	4,8% (3)	1,4% (1)	3,097; 0,542	3,6% (13)	3,0% (2)	0,014; 0,453 (0,578)
токсоплазмоз головного мозга	8,1% (5)	6% (3)	1,8% (1)	1,6% (1)	1,4% (1)	6,564; 0,161	3,3% (12)	1,5% (1)	0,167; 0,342 (0,372)
пневмоцистная пневмония	6,5% (4)	4% (2)	-	-	-	11,24; 0,024	1,7% (6)	-	-
герпетическая инфекция	72,6% (45)	54% (27)	51,8% (29)	73,0% (46)	66,2% (47)	10,17; 0,038	69,1% (251)	58,2% (39)	2,603; 0,053 (0,055)
эозинофильный фолликулит	4,8% (3)	6% (3)	10,7% (6)	7,9% (5)	1,4% (1)	5,461; 0,243	5,5% (20)	4,5% (3)	0,002; 0,480 (0,505)
грибковое поражение кожи и/или слизистых	98,4% (61)	92% (46)	100% (56)	96,8% (61)	90,1% (64)	9,97; 0,041	95,6% (347)	76,1% (51)	28,37; <0,001 (<0,001)
ЦМВ-инфекция	3,2% (2)	2% (1)	-	-	1,4% (1)	3,491; 0,479	1,1% (4)	4,5% (3)	2,193; 0,069 (0,079)
лимфосаркома	-	-	-	-	-	-	-	1,5% (1)	-

Стоит отметить, что герпетическая инфекция статистически значимо чаще выявляется в подгруппе больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН с хроническим течением туберкулеза у 86,1%, чем при впервые выявленном у 70,6% и рецидиве: у 53,8% ($P=0,002$).

Таблица 5.12 – Распределение больных по локализации и распространенности специфических изменений в легочной ткани*

группы и подгруппы %, (абс.)		локализация			Распространенность специфических изменений в легких		
		Односторонняя		Двусторонняя	1-2 сегмента	1-2 доли	3 и > долей
		слева	справа				
подгруппы 1-й группы	1.1 (n=62, 52*)	25,0% (13)	28,8% (15)	46,2% (24)	44,2% (23)	34,6% (18)	21,2% (11)
	1.2 (n=50, 44*)	29,5% (13)	34,1% (15)	36,4% (16)	52,3% (23)	29,5% (13)	18,2% (8)
	1.3 (n=56, 55*)	30,9% (17)	30,9% (17)	38,2% (21)	63,6% (35)	23,6% (13)	12,7% (7)
	1.4 (n=63, 61*)	32,8% (20)	31,1% (19)	36,1% (22)	73,8% (45)	16,4% (10)	9,8% (6)
	1.5 (n=71, 69*)	23,2% (16)	42,0% (29)	34,8% (24)	69,6% (48)	24,6% (17)	5,8% (4)
	χ^2 ; p (DF=4)	1,994; 0,737	3,057; 0,548	1,916; 0,751	14,05; 0,007	5,469; 0,243	7,899; 0,095
	1a (n=241)*	32,4% (78)	34,4% (83)	33,2% (80)	64,3% (155)	23,2% (56)	12,4% (30)
	1б (n=64)*	20,3% (13)	29,7% (19)	50% (32)	54,7% (35)	34,4% (22)	10,9% (7)
	1в (n=35)*	14,3% (5)	34,3% (12)	51,4% (18)	45,7% (16)	42,9% (15)	11,4% (4)
	χ^2 ; p (DF=2)	7,372; 0,025	0,523; 0,770	8,923; 0,012	5,578; 0,061	7,877; 0,019	0,123; 0,940
1-я (n=340) *	28,2% (96)	33,5% (114)	38,2% (130)	60,6% (206)	27,4% (93)	12,1% (41)	
2-я (n=66) *	21,2% (14)	31,8% (21)	47,0% (31)	42,4% (28)	27,3% (18)	30,3% (20)	
3-я (n=206)	29,6% (61)	46,1% (95)	24,3% (50)	58,7% (121)	40,3% (83)	1,0% (2)	
χ^2 ; p для DF=(1)2	1,048; 0,154 ₁₋₂ 1,784; 0,410 ₁₋₂₋₃	0,073; 0,394 ₁₋₂ 9,712; 0,007 ₁₋₂₋₃	1,762; 0,09 ₁₋₂ 16,8; <0,001 ₁₋₂₋₃	6,743; 0,005 ₁₋₂ 7,554; 0,023 ₁₋₂₋₃	0,018; 0,445 ₁₋₂ 10,59; 0,005 ₁₋₂₋₃	13,02; <0,001 ₁₋₂ 49,15; <0,001 ₁₋₂₋₃	

* - только пациенты с поражением лёгочной ткани

У больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией, в лечебном учреждении ФСИН при улучшении показателей иммунитета число больных с поражением 1-2 сегментов лёгких увеличивается с 44,2% (23/52) до 69,6% (48/69) ($P=0,007$). Поражение 3 и более долей легких определяется у большинства больных при снижении числа CD_4^+ лимфоцитов менее 100 клеток в мкл – 21,2% (11/52). Двусторонняя локализация туберкулеза в лёгких с ВИЧ-инфекцией чаще определялась в гражданском ПТД почти в половине случаев - 46,3% (31/66), в лечебном учреждении ФСИН почти в 1/3 случаев - 38,2% (130/340) без ВИЧ-инфекции лишь у четверти - 24,3% (50/206) ($P<0,001$). Преимущественное поражение правого лёгкого выявлено в лечебном учреждении ФСИН у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции у 46,1% (95/206) ($P=0,007$). При этом двусторонняя локализация чаще обнаруживалась при рецидиве и хроническом течении туберкулеза при ВИЧ-инфекции в лечебном учреждении ФСИН – 50% (32/64) и 51,4% (18/35), чем при первичном выявлении – у 33,2% (80/241) ($P=0,012$), таблица 5.12.

Определяя распространенность процесса, мы учитывали не только область расположения инфильтрата и деструкции, но и зоны бронхогенного, гематогенного, лимфогенного и смешанного характера обсеменения.

Таблица 5.13 – Распределение больных по локализации и размерам каверн (CV) в легких

подгруппы и группы %, (абс.)	с CV в лёгких	Локализация			Из них с размерами каверн			
		Односторонняя		Двусторонняя	До 2 см	2-4 см	>4 см	
		слева	справа					
подгруппы 1-й группы	1.1 (n=62, 52*)	69,2% (36)	27,8% (10)	36,1% (13)	36,1% (13)	86,1% (31)	11,1% (4)	2,8% (1)
	1.2 (n=50, 44*)	68,2% (30)	33,3% (10)	53,3% (16)	13,4% (4)	96,7% (29)	3,3% (1)	-
	1.3 (n=56, 55*)	65,5% (36)	33,3% (12)	36,1% (13)	30,6% (11)	86,1% (31)	8,3% (3)	5,6% (2)
	1.4 (n=63, 61*)	49,2% (30)	26,7% (8)	56,7% (17)	16,6% (5)	76,7% (23)	23,3% (7)	-
	1.5 (n=71, 69*)	43,5% (30)	16,7% (5)	53,3% (16)	30,0% (9)	76,7% (23)	23,3% (7)	-
	χ^2 ; p (DF=4)	13,7; 0,008	2,88; 0,578	5,497; 0,24	6,422; 0,170	6,366; 0,173	8,579; 0,073	4,585; 0,333
	1a (n=241) *	48,5% (117)	31,6% (37)	43,6% (51)	24,8% (29)	86,3% (101)	11,1% (13)	2,6% (3)
	1б (n=64) *	70,3% (45)	22,2% (10)	53,3% (24)	24,4% (11)	80% (36)	15,6% (7)	4,4% (2)
	1в (n=35) *	54,3% (19)	26,3% (5)	42,1% (8)	31,6% (6)	73,7% (14)	21,1% (4)	5,3% (1)
	χ^2 ; p (DF=2)	9,64; 0,008	1,463; 0,481	1,363; 0,506	0,428; 0,808	2,397; 0,302	1,679; 0,432	0,609; 0,561
1-я (n=340) *	53,2% (181)	28,7% (52)	45,9% (83)	25,4% (46)	83,4% (151)	13,3% (24)	3,3% (6)	
2-я (n=66) *	69,7% (46)	21,7% (10)	41,3% (19)	37,0% (17)	87,0% (40)	10,7% (5)	2,3% (1)	
3-я (n=206)	100% (206)	36,4% (75)	53,9% (111)	9,7% (20)	75,7% (156)	21,4% (44)	2,9% (6)	
χ^2 ; p для DF=1(2)	5,427; 0,01 ₁₋₂	0,585; 0,222 ₁₋₂ ; 4,959; 0,084 ₁₋₂₋₃	0,151; 0,349 ₁₋₂ ; 3,765; 0,152 ₁₋₂₋₃	2,437; 0,084 ₁₋₂ ; 25,85; <0,01 ₁₋₂₋₃	0,129; 0,3	0,035; 0,43 ₁₋₂ ; 5,8; 0,054 ₁₋₂₋₃	0,006; 0,4	

* - только пациенты с поражением лёгочной ткани

У больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН независимо от снижения иммунитета наиболее часто определяются каверны в лёгких с размерами до 2-х см от 76,7% (23/30) до 96,7% (29/30), чаще с правосторонней локализацией от 36,1% (13/36) до 56,7% (17/61). В гражданском ПТД каверны в лёгких обнаруживались чаще у 69,7% (46/66), чем в лечебном

учреждении ФСИН - 53,2% (181/340) ($P=0,01$). Правосторонняя локализация чаще при туберкулезе без ВИЧ-инфекции в лечебном учреждении ФСИН - 53,9% (111/206), чем с ВИЧ-инфекцией - 45,9% (83/340), а также в гражданском ПТД - 41,3% (19/66); с размерами каверн до 2-х см чаще у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН – 83,4% (151/340) и в гражданском ПТД 87,0% (40/66), чем без ВИЧ-инфекции в лечебном учреждении ФСИН - 75,7% (156/206). Отдельно стоит отметить более частую и статистически значимую встречаемость каверн - 70,3% (45/64) при рецидиве у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН ($P=0,008$), таблица 5.13.

Таблица 5.14 – Особенности рентгенологической картины лёгких у больных*

частота рентгенологического симптома %, (абс.)		CV+	Поражение корня за счёт ВГЛУ	Милиарная диссеминация	Поражение плевры
подгруппы 1-й группы	1.1 (n=62, 52*)	69,2% (36)	17,7% (11)	19,2% (10) *	21,0% (13)
	1.2 (n=50, 44*)	68,2% (30)	8% (4)	15,9% (7) *	12% (6)
	1.3 (n=56, 55*)	65,5% (36)	-	14,5% (8) *	23,2% (13)
	1.4 (n=63, 61*)	49,2% (30)	1,6% (1)	8,2% (5) *	4,8% (3)
	1.5 (n=71, 69*)	43,5% (30)	-	2,9% (2) *	14,1% (10)
	χ^2 ; p (DF=4)	13,7; 0,008	28,7; <0,001	10,15; 0,038	10,33; 0,035
	1a (n=262, 241*)	48,5% (117) *	5,7% (15)	11,6% (28) *	15,6% (41)
	1б (n=65, 64*)	70,3% (45) *	3,1% (2)	10,9% (7) *	12,3% (8)
	1в (n=36, 35*)	54,3% (19) *	-	5,7% (2) *	13,9% (5)
	χ^2 ; p (DF=2)	9,64; 0,008	2,782; 0,249	1,099; 0,577	0,490; 0,783
1-я (n=363, 340*)		53,2% (181) *	4,4% (16)	11,2% (38) *	14,9% (54)
2-я (n=67, 66*)		69,7% (46) *	1,5% (1)	30,3% (20) *	20,9% (14)
χ^2 ; p (DF=1)		5,427; 0,01	0,6145; 0,217	14,99; <0,001	1,12; 0,146
3-я (n=206)		100% (206)	-	-	2,4% (5)
χ^2 ; p (DF=2)		152; <0,001	-	-	26,58; <0,001

* - только пациенты с поражением лёгочной ткани.

У больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в качестве особенностей рентгенологической картины можно отметить уменьшение наличия каверн в лёгочной ткани при повышении уровня иммунитета с 69,2% (36/52) до 43,5% (30/69) ($P=0,008$). Поражение корня лёгкого за счёт ВГЛУ у больных с количеством CD_4^+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл

встречается чаще – у 17,7% (11/62), с уменьшением числа больных с данным поражением при увеличении числа CD_4^+ лимфоцитов, а также наибольшее число пациентов, имеющих милиарную диссеминацию в рентгенологической картине лёгких у больных с количеством CD_4^+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл – 19,2% (10/52) со снижением при росте уровня CD_4^+ лимфоцитов ($P=0,038$). Стоит отметить высокий уровень деструкции в лёгких при рецидивах туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН 70,3% (45/64) ($P=0,008$). При этом деструкция лёгочной ткани у больных в гражданском ПТД встречается чаще - в 69,7% (46/66) случаев, чем в лечебном учреждении ФСИН – у 53,2% (181/340) ($P=0,01$) и милиарная диссеминация у 30,3% (20/66) и у 11,2% (38/340) соответственно ($P<0,001$), таблица 5.14. [19]

У больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН при снижении количества CD_4^+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл у большинства больных определяются палочкоядерный нейтрофиллез - 80,6% (50/62) ($P<0,001$), лимфоцитопения - 41,9% (26/62) ($P<0,001$), анемия - 53,2% (33/62) соответственно снижение уровня гемоглобина и числа эритроцитов ($P<0,001$), увеличение СОЭ - 98,4% (61/62) ($P<0,001$), при этом более 50 мм/час у 43,5% (27/62) пациентов, таблицы С.2 и С.3 (приложение).

Отдельно хочется отметить более часто и статистически значимо встречаемый палочкоядерный нейтрофиллёз - 58,1% у впервые выявленных больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН, чем при рецидиве - 38,5% и хроническом течении - 16,7% ($p=0,001$). При этом Ме СОЭ в данных подгруппах также выше 23 и 25, чем 12 мм/час соответственно ($p=0,003$), таблицы С.2 и С.3 (приложение).

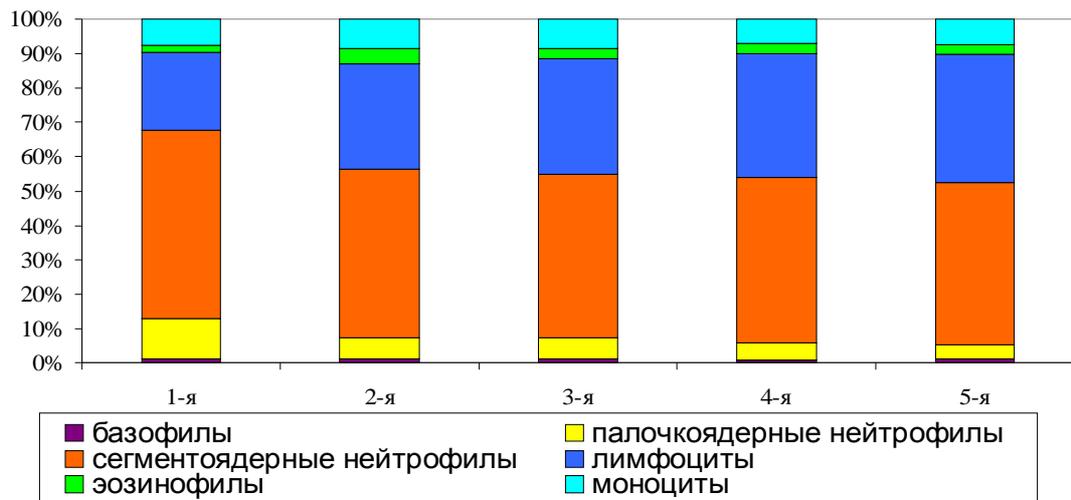


Рисунок 5.3 – Значения Me клеток в лейкоцитарной формуле, в зависимости от уровня иммунитета, в подгруппах

Относительное значение Me в 1-й подгруппе 1-й группы в отличие от остальных подгрупп повышено для палочкоядерных нейтрофилов и понижено для лимфоцитов ($P < 0,001$), рисунок 5.3.

Таким образом, медиана уровня гемоглобина у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в гражданском ПТД наименьшая – 121 г/л, в лечебном учреждении ФСИН – 138 г/л, без ВИЧ-инфекции – 142 г/л ($P < 0,001$). Медиана уровня эритроцитов у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в гражданском ПТД наименьшая – $3,9 \cdot 10^{12}/л$, в лечебном учреждении ФСИН – $4,42 \cdot 10^{12}/л$, без ВИЧ-инфекции – $4,55 \cdot 10^{12}/л$ ($P < 0,001$). Медиана уровня лейкоцитов у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в гражданском ПТД наименьшая – $5,2 \cdot 10^9/л$, в лечебном учреждении ФСИН – $5,4 \cdot 10^9/л$, без ВИЧ-инфекции – $6,6 \cdot 10^9/л$ ($P < 0,001$). Медиана уровня палочкоядерных нейтрофилов у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в гражданском ПТД наименьшая – 4% и у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции в лечебном учреждении ФСИН – 4%, с ВИЧ – 6% ($P = 0,001$). Медиана уровня лимфоцитов в гемограмме у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в гражданском ПТД наименьшая – 24% и с туберкулезом без ВИЧ-инфекции в лечебном учреждении ФСИН – 29%, с ВИЧ – 34% ($P < 0,001$). Медиана уровня СОЭ у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в гражданском

ПТД наибольшая – 22% и в лечебном учреждении ФСИН также 22% и без ВИЧ-инфекции наименьшая – 17% ($P < 0,001$).

Больные туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в иммунограмме имеют медиану уровня CD_3^+ клеток: 1420 и в гражданском ПТД – 980 кл/мкл ($P < 0,001$). Стоит отметить, что больные с впервые выявленным, рецидивом и хроническим течением туберкулеза с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН по показателям иммунограммы статистически значимо не различались, таблица С.4 (приложение).

Таблица 5.15 – Распределение больных по частоте и характеру осложнений

Характер осложнений*	подгруппы 1-й группы %, (абс.)					χ^2 ; p (DF=4)	группы %, (абс.)			χ^2 ; p для DF=2(1) (ТМФ)
	1.1 (n=62)	1.2 (n=50)	1.3 (n=56)	1.4 (n=63)	1.5 (n=71)		1-я (n=363)	2-я (n=67)	3-я (n=206)	
дыхательная недостаточность	66,1% (41)	34% (17)	25% (14)	14,3% (9)	18,3% (13)	50,38; <0,001	29,8% (108)	62,7% (42)	14,1% (29)	60,15; <0,001
инфекционно-токсический шок	58,1% (36)	28% (14)	14,3% (8)	3,2% (2)	4,2% (3)	78,83; <0,001	19,0% (69)	34,3% (23)	-	7,009; 0,004
легочно-сердечная недостаточность	27,4% (17)	6% (3)	5,4% (3)	1,6% (1)	-	42,52; <0,001	7,4% (27)	13,4% (9)	-	1,926; 0,083
плеврит	21,0% (13)	12% (6)	23,2% (13)	4,8% (3)	14,1% (10)	10,33; 0,035	14,9% (54)	20,9% (14)	2,4% (5)	26,58; <0,001
легочное кровохарканье	4,8% (3)	2% (1)	7,1% (4)	1,6% (1)	1,4% (1)	4,676; 0,322	3,9% (14)	-	7,8% (16)	3,278; 0,035
легочное сердце	9,7% (6)	4% (2)	1,8% (1)	3,2% (2)	-	9,03; 0,060	3,0% (11)	1,5% (1)	0,5% (1)	4,365; 0,113
спонтанный пневмоторакс	1,6% (1)	2% (1)	1,8% (1)	-	-	2,459; 0,652	1,7% (6)	-	-	-
ателектаз	4,8% (3)	-	1,8% (1)	-	-	-	1,4% (5)	-	0,5% (1)	0,329; 0,283
свищи	8,1% (5)	2% (1)	3,6% (2)	-	-	10,96; 0,027	2,5% (9)	7,5% (5)	-	
перфорация язв тонкого кишечника	3,2% (2)	-	-	-	-	-	0,6% (2)	3,0% (2)	-	3,018; 0,041 (0,05)
нет	16,1% (10)	54% (27)	57,1% (32)	81,0% (51)	70,4% (50)	62,1; <0,001	58,1% (211)	22,4% (15)	79,1% (163)	71,8; <0,001

*- осложнения определялись за всё время пребывания в стационаре, в отличие от жалоб, которые фиксировались на момент поступления в стационар.

У больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН при снижении количества CD_4^+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл наиболее частым осложнением является дыхательная недостаточность 66,1% (41/62) ($P < 0,001$), инфекционно-токсический шок 58,1% (36/62) ($P < 0,001$) и легочно-сердечная недостаточность - 27,4% (17/62) ($P < 0,001$). При этом более всего было больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией с дыхательной недостаточностью в гражданском ПТД – 62,7% (42/67), чем в лечебном учреждении ФСИН – 29,8% (108/363) и с туберкулезом без ВИЧ-инфекции – 14,1% (29/206) ($P < 0,001$) и инфекционно-токсическим шоком: у 34,3% (23/67), у 19,0% (69/363) и отсутствовал ($P = 0,004$), и плевритом: у 20,9% (14/67), у 14,9% (54/363) и у 2,4% (5/206) соответственно ($P < 0,001$), таблица 5.15.

Стоит отметить, что лёгочное кровохаркание у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН определялось гораздо чаще при рецидиве - 15,4%, чем при впервые выявленном - 1,1% или хроническом течении заболевания - 2,8% ($p < 0,001$).

Таблица 5.16 – Число осложнений на одного больного

подгруппы и группы %, (абс.)	всего	одно	два	три	четыре	пять	шесть и >	
подгруппы 1-й группы	1.1 (n=62)	83,9% (52)	21,0% (13)	27,4% (17)	17,7% (11)	12,9% (8)	3,2% (2)	1,6% (1)
	1.2 (n=50)	46% (23)	18% (9)	16% (8)	8% (4)	4% (2)	-	-
	1.3 (n=56)	42,9% (24)	21,4% (12)	10,7% (6)	3,6% (2)	5,4% (3)	1,8% (1)	-
	1.4 (n=63)	19,0% (12)	11,1% (7)	6,3% (4)	1,6% (1)	-	-	-
	1.5 (n=71)	29,6% (21)	23,9% (17)	2,8% (2)	2,8% (2)	-	-	-
	$\chi^2; p$ (DF=4)	62,1; <0,001	20,83; <0,001	4,922; 0,295	3,366; 0,499	5,625; 0,229	2,27; 0,686	-
	1a (n=262)	41,2% (108)	45,4% (49)	29,6% (32)	12,0% (13)	8,3% (9)	3,7% (4)	0,9% (1)
	1б (n=65)	47,7% (31)	41,9% (13)	25,8% (8)	16,1% (5)	12,9% (4)	-	3,2% (1)
	1в (n=36)	36,1% (13)	53,8% (7)	15,4% (2)	30,8% (4)	-	-	-
$\chi^2; p$ (DF=2)	1,441; 0,487	0,524; 0,769	1,242; 0,537	3,375; 0,185	1,973; 0,373	-	1,171; 0,557	
1-я (n=363)	41,9% (152)	19,0% (69)	11,6% (42)	6,1% (22)	3,6% (13)	1,1% (4)	0,6% (2)	
2-я (n=67)	77,6% (52)	40,3% (27)	19,4% (13)	11,9% (8)	4,5% (3)	1,5% (1)	-	
3-я (n=206)	20,9% (43)	16,5% (34)	4,4% (9)	-	-	-	-	
$\chi^2; p$ (DF=2(1) или (DF=1 ТМФ)	71,8; <0,001	18,67; <0,001	14,75; <0,001	2,175; 0,070 (0,076)	0,000; 0,498 (0,467)	0,120; 0,365 (0,573)	-	

У больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН наиболее часто осложнения определялись у пациентов с числом CD_4^+ лимфоцитов менее 100 клеток в мкл – 83,9% (52/62) ($P < 0,001$). Также увеличивалось число больных с сочетанием осложнений более одного по мере снижения уровня иммунитета. При этом число больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН с осложнениями заболевания достигает 41,9% (152/363) и без ВИЧ-инфекции – 20,9% (43/206), что менее чем в гражданском ПТД - 77,6% (52/67) ($P < 0,001$), таблица 5.16.

Стоит отметить отсутствие статистически значимой зависимости длительности течения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН и числа осложнений.

Таблица 5.17 – Распределение больных по частоте и характеру бактериовыделения методом микроскопии

подгруппы и группы %, (абс.)		бактериовыделение	Массивность бактериовыделения		
			скудное	умеренное	обильное
подгруппы 1-й группы	1.1 (n=61)*	66,1% (41)	61,0% (25)	4,9% (8)	4,9% (8)
	1.2 (n=50)	58% (29)	72,4% (21)	17,2% (5)	10,3% (3)
	1.3 (n=56)	50% (28)	75% (21)	3,6% (1)	21,4% (6)
	1.4 (n=63)	39,7% (25)	68% (17)	12% (3)	20% (5)
	1.5 (n=71)	38,0% (27)	77,8% (21)	7,4% (2)	14,8% (4)
	χ^2 ; p (DF=4)	14,47; 0,006	2,829; 0,587	5,064; 0,281	1,696; 0,792
	1a (n=261)*	44,1% (115)	67,8% (78)	13,9% (16)	18,3% (21)
	1б (n=65)	50,8% (33)	72,7% (24)	12,1% (4)	15,2% (5)
	1в (n=36)	38,9% (14)	78,6% (11)	-	21,4% (3)
	χ^2 ; p (DF=2)	1,503; 0,472	0,857; 0,652	2,234; 0,327	0,298; 0,861
1-я (n=362)*	44,8% (162)	69,8% (113)	12,3% (20)	17,9% (29)	
2-я (n=67)	62,7% (42)	35,7% (15)	54,8% (23)	9,5% (4)	
3-я (n=206)	68,4% (141)	67,4% (95)	16,3% (23)	16,3% (23)	
χ^2 ; p (DF=2)	31,82; <0,001	17,69; <0,001	40,01; <0,001	1,723; 0,423	

* - один пациент отказался от сдачи мокроты в категоричной форме

У больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН бактериовыделение методом микроскопии обнаруживалось наиболее часто у пациентов с количеством CD_4^+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл – 66,1% (41/61) ($P=0,006$) с уменьшением числа больных при повышении уровня иммунитета.

Независимо от уровня снижения иммунитета наиболее часто выявлялось скудное бактериовыделение: от 61,0% (25/61) до 77,8% (21/710). Наиболее часто выявляется бактериовыделение методом микроскопии при рецидивах туберкулеза – у 50,8% (33/65), чем у впервые выявленных больных – 44,1% (115/261) и хронических – у 38,9% (14/36), при этом чаще всего за счёт скудного бактериовыделения. Реже бактериовыделение при микроскопии обнаруживалось в группе пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН – 44,8% (162/362) (за счёт скудного – 69,8%), чем в гражданском ПТД – 62,7% (42/67) (за счёт умеренного – 54,8%) и без ВИЧ-инфекции – 68,4% (141/206) ($P < 0,001$), таблица 5.17.

Всем больным проводился посев мокроты на плотные питательные среды Левенштейна – Йенсена и Грисса с последующим определением чувствительности выделенных культур к противотуберкулезным препаратам.

Таблица 5.18 – Распределение больных по частоте и характеру бактериовыделения по методу посева

подгруппы и группы %, (абс.)		бактериовыделение	Массивность бактериовыделения		
			скудное	умеренное	обильное
подгруппы 1-й группы	1.1 (n=61)*	83,6% (51)	41,2% (21)	23,5% (12)	35,3% (18)
	1.2 (n=50)	84% (42)**	57,1% (24)	26,2% (11)	16,7% (7)
	1.3 (n=56)	73,2% (41)**	43,9% (18)	29,3% (12)	26,8% (11)
	1.4 (n=63)	61,9% (39)	56,4% (22)	23,1% (9)	20,5% (8)
	1.5 (n=71)	62,0% (44)	63,6% (28)	27,3% (12)	9,1% (4)
	$\chi^2; p (DF=4)$	14,44; 0,006	6,607; 0,158	0,599; 0,963	10,79; 0,029
	1a (n=261)*,**	65,5% (171)	53,8% (92)	23,4% (40)	22,8% (39)
	1б (n=65)	76,9% (50)	54% (27)	28% (14)	18% (9)
	1в (n=36)	50% (18)	33,3% (6)	50% (9)	16,7% (3)
	$\chi^2; p (DF=2)$	7,592; 0,022	2,808; 0,246	6,028; 0,049	0,786; 0,675
1-я (n=362)*		66,0% (239)	52,3% (125)	26,4% (63)	21,3% (51)
2-я (n=67)		70,1% (47)	44,7% (21)	46,8% (22)	8,5% (4)
3-я (n=206)		100% (206)	45,1% (93)	33,5% (69)	21,4% (44)
$\chi^2; p (DF=2)$		0,2675; 0,3025	2,584; 0,2748	8,431; 0,0147	4,359; 0,1131

* - один пациент отказался от сдачи мокроты в категоричной форме

** - в одном случае МБТ были обнаружены методом посева в моче (данные внесены в таблицу здесь и далее).

- в одном случае МБТ были обнаружены методом посева в плевральной жидкости (данные в таблицу внесены).

У пациентов с туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН бактериовыделение методом посева зависит от степени угнетения иммунитета и обнаруживалось чаще у пациентов с количеством CD_4^+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл – 83,6% (51/61) и при уровне CD_4^+ лимфоцитов - 100-199 кл/мкл – 84% (42/50) ($P=0,006$). Чем слабее иммунитет, тем массивнее размножающаяся микобактериальная популяция и обильней бактериовыделение: при снижении уровня CD_4^+ лимфоцитов: обильное – 35,3% (18/61) при менее 100 кл/мкл и напротив, скудное – 63,6% (28/71) при числе CD_4^+ лимфоцитов 500 и более кл/мкл. Частота обнаружения бактериовыделения методом посева у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН статистически значимо не зависит от длительности заболевания туберкулезом. Бактериовыделение методом посева чаще обнаруживается у пациентов с туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в гражданском ПТД, чем в лечебном учреждении ФСИН – 70,1% (47/67) и 66,0% (239/362) соответственно, таблица 5.18.

Таблица 5.19 – Распределение больных по частоте и характеру ЛУ МБТ методом посева

группы и подгруппы больных %,(абс.)		МБТ(+) по посеву	ЛЧ МБТ	ЛУ МБТ	характер ЛУ МБТ		
					МР	ПР	МЛУ и ШЛУ
подгруппы 1-й группы	1.1 (n=61)*	83,6% (51)	33,3% (17)	66,7% (34)	5,9% (2)	14,7% (5)	78,4% (27)
	1.2 (n=50)	84% (42) **	42,9% (18)	57,1% (24)	16,7% (4)	16,7% (4)	66,6% (16)
	1.3 (n=56)	73,2% (41) **	29,3% (12)	70,7% (29)	13,8% (4)	17,2% (5)	69,0% (20)
	1.4 (n=63)	61,9% (39)	41,0% (16)	59,0% (23)	4,3% (1)	26,1% (6)	69,6% (16)
	1.5 (n=71)	62,0% (44)	29,5% (13)	70,5% (31)	6,5% (2)	16,1% (5)	77,4% (24)
	χ^2 ; p (DF=4)	14,44; 0,006	2,991; 0,559	2,991; 0,559	3,703; 0,448	1,392; 0,846	1,884; 0,757
	1a (n=261) *,**	65,5% (171)	40,4% (69)	59,6% (102)	9,8% (10)	23,5% (24)	66,7% (68)
	1б (n=65)	76,9% (50)	26% (13)	74% (37)	10,8% (4)	10,8% (4)	78,4% (29)
	1в (n=36)	50% (18)	5,6% (1)	94,4% (17)	-	29,4% (5)	70,6% (12)
	χ^2 ; p (DF=2)	7,592; 0,022	10,82; 0,004	10,82; 0,004	1,915; 0,384	3,413; 0,182	1,774; 0,412
1-я (n=362)*	66,0% (239)	34,7% (83)	65,3% (156)	9,0% (14)	21,2% (33)	69,9% (109)	
2-я (n=67)	70,1% (47)	29,8% (14)	70,2% (33)	12,1% (4)	6,1% (2)	81,8% (27)	
3-я (n=206)	100% (206)	42,2% (87)	57,8% (119)	18,5% (22)	28,6% (34)	52,9% (63)	
χ^2 ; p (DF=2)	0,2675; 0,3025	3,948; 0,139	3,948; 0,139	23,14; <0,001	7,815; 0,020	13,25; 0,001	

* - один пациент отказался от сдачи мокроты в категоричной форме, ** - в одном случае МБТ были обнаружены методом посева в моче (данные внесены в таблицу здесь и далее)

- в одном случае МБТ были обнаружены методом посева в плевральной жидкости (данные в таблицу внесены).

Число пациентов с туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН выделяющих МБТ с ЛУ возбудителя не зависит от уровня иммунодефицита и варьируется в зависимости от его степени тяжести от 57,1% (24/50) до 70,7% (29/56). Происходит это чаще всего за счёт популяции МБТ с МЛУ (включая ШЛУ) МБТ более чем в 2/3 случаев (от 66,6% до 78,4%), причем у пациентов с количеством CD_4^+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл достигает 78,4% (27/34) случаев. Также выявляются пациенты, выделяющие ЛУ МБТ более часто при хроническом течении туберкулеза – у 94,4% (17/18), чем при рецидиве – у 74% (37/50) и впервые выявленном процессе – 59,6% (102/171) ($P=0,004$); за счёт МБТ с МЛУ включая ШЛУ МБТ: 70,6% (12/17), 78,4% (29/37) и 66,7% (68/102) соответственно, таблица 5.19.

У пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции в МЛС чаще определяется МР МБТ – в 18,5% (22/119), чем у пациентов с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН - 9,0% (14/156) и 12,1% (4/33) в гражданском ПТД ($P<0,001$). У больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией статистически значимо чаще определяется МЛУ (включая ШЛУ) МБТ: 69,9% (109/156) в лечебном учреждении ФСИН, 81,8% (27/33) в гражданском ПТД, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции в лечебном учреждении ФСИН – 52,9% (63/119) ($P=0,001$), таблица 5.19.

У пациентов с туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН по количеству сочетаний ЛУ МБТ к ПТП статистически значимых различий между подгруппами в зависимости от уровня иммунодефицита и длительности течения туберкулеза не выявлено—и встречается с наибольшей частотой для сочетания ЛУ МБТ к пяти ПТП 23,1% (36/156). При этом для пациентов с туберкулезом с ВИЧ-инфекцией независимо: лечебное учреждение ФСИН или гражданский ПТД чаще всего ЛУ МБТ определяется к сочетанию пяти ПТП – 23,1% (36/156) и 21,2% (7/33) соответственно и четырём ПТП у 26,1% (31/119) больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции. То есть при туберкулезе, сочетанным с ВИЧ-инфекцией ЛУ МБТ определяется у больных к большему сочетанию ПТП, чем без ВИЧ-инфекции, таблица 5.20.

Таблица 5.20 – Количество ПТП, к которым выявлена ЛУ МБТ

%, (абс.)		с ЛУ МБТ	Количество ПТП, к которым выявлена ЛУ МБТ							
			1	2	3	4	5	6	7	8
подгруппы 1-й группы	1.1 (n=61)*	66,7% (34)	5,9% (2)	5,9% (2)	8,8% (3)	23,5% (8)	26,5% (9)	14,7% (5)	8,8% (3)	5,9% (2)
	1.2 (n=50)	57,1% (24)	16,7% (4)	8,3% (2)	8,3% (2)	25% (6)	25% (6)	12,5% (3)	4,2% (1)	-
	1.3 (n=56)	70,7% (29)	13,8% (4)	17,2% (5)	13,8% (4)	13,8% (4)	27,6% (8)	6,9% (2)	3,4% (1)	3,4% (1)
	1.4 (n=63)	59,0% (23)	4,3% (1)	17,4% (4)	13,0% (3)	21,7% (5)	8,7% (2)	17,4% (4)	13,0% (3)	4,3% (1)
	1.5 (n=71)	70,5% (31)	6,5% (2)	12,9% (4)	6,5% (2)	12,9% (4)	35,5% (11)	12,9% (4)	9,7% (3)	3,2% (1)
	χ^2 ; p (DF=4)	2,991; 0,559	3,703; 0,448	2,91; 0,573	1,268; 0,867	2,37; 0,668	5,128; 0,275	1,456; 0,834	2,285; 0,684	1,478; 0,831
	1a (n=261)*	59,6% (102)	9,8% (10)	14,7% (15)	10,8% (11)	18,6% (19)	23,5% (24)	12,7% (13)	5,9% (6)	3,9% (4)
	1б (n=65)	74% (37)	10,8% (4)	2,7% (1)	16,2% (6)	18,9% (7)	27,0% (10)	16,2% (6)	5,4% (2)	2,7% (1)
	1в (n=36)	94,4% (17)	-	5,9% (1)	11,8% (2)	41,2% (7)	11,8% (2)	5,9% (1)	17,6% (3)	5,9% (1)**
	χ^2 ; p (DF=2)	10,82; 0,004	1,915; 0,384	4,523; 0,104	0,752; 0,687	4,587; 0,101	1,562; 0,458	1,114; 0,573	3,278; 0,194	0,323; 0,851
1-я (n=362)*	65,3% (156)	9,0% (14)	10,9% (17)	12,2% (19)	21,2% (33)	23,1% (36)	12,8% (20)	7,1% (11)	3,8% (5+1)**	
2-я (n=67)	70,2% (33)	12,1% (4)	15,2% (5)	18,2% (6)	15,2% (5)	21,2% (7)	12,1% (4)	6,1% (2)	-	
3-я (n=206)	57,8% (119)	18,5% (22)	11,8% (14)	20,2% (24)	26,1% (31)	16,8% (20)	4,2% (5)	2,5% (3)	-	
χ^2 ; p для DF=2	3,948; 0,139	5,431; 0,066	0,479; 0,787	3,363; 0,186	2,049; 0,359	1,644; 0,439	6,197; 0,045	2,869; 0,238	-	

* - один пациент отказался от сдачи мокроты в категоричной форме

** - в одном случае была ЛУ МБТ к девяти ПТП

Таблица 5.21 – Распределение больных по монорезистентности МБТ

Число больных с ЛУ МБТ %, (абс.)		H	E	S	Eth	PAS	R	Ofi	всего с МР МБТ	
подгруппы 1-й группы	1.1 66,7% (34)	-	-	2,9% (1)	2,9% (1)	-	-	-	5,9% (2)	
	1.2 57,1% (24)	-	-	8,3% (2)	4,2% (1)	4,2% (1)	-	-	16,7% (4)	
	1.3 70,7% (29)	3,4% (1)	-	6,9% (2)	3,4% (1)	-	-	-	13,8% (4)	
	1.4 59,0% (23)	-	-	-	4,3% (1)	-	-	-	4,3% (1)	
	1.5 70,5% (31)	3,2% (1)	-	3,2% (1)	-	-	-	-	6,5% (2)	
	χ^2 ; p (DF=4)	2,744; 0,6015	-	-	2,723; 0,6052	1,29; 0,863	-	-	-	3,703; 0,4476
	1a 59,6% (102)	1,0% (1)	1,0% (1)	3,9% (4)	3,9% (4)	-	-	-	9,8% (10)	
	1б 74% (37)	2,7% (1)	-	5,4% (2)	-	2,7% (1)	-	-	10,8% (4)	
	1в 94,4% (17)	-	-	-	-	-	-	-	-	
	χ^2 ; p (DF=2)	0,884; 0,643	-	-	0,925; 0,630	-	-	-	-	1,915; 0,384
1-я 65,3% (156)	1,3% (2)	0,6% (1)	3,8% (6)	2,6% (4)	0,6% (1)	-	-	9,0% (14)		
2-я 70,2% (33)	-	-	12,1% (4)	-	-	-	-	12,1% (4)		
3-я 57,8% (119)	3,4% (4)	4,2% (5)	3,4% (4)	5,9% (7)	-	0,8% (1)	0,8% (1)	18,5% (22)		
χ^2 ; p (DF=2) или (DF=1, TMФ)	0,567; 0,226 (0,225)	2,515; 0,056 (0,057)	4,925; 0,085	1,168; 0,141 (0,140)	-	-	-	23,14; <0,001		

У пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН, наиболее часто среди МР МБТ определяется ЛУ к S 3,8% (6/156) и не зависит от уровня иммунодефицита и длительности течения туберкулеза, как и в гражданском ПТД 12,1% (4/33). У пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции – к Eth - 5,9% (7/119), таблица 5.21.

Таблица 5.22 – Распределение больных по ПР МБТ к основным ПТП

Число больных с ЛУ МБТ %, (абс.)		с ПР МБТ	H, S	R, S	H, E, S	R, E, S	E, S	всего с ПР МБТ к О ПТП
подгруппы 1-й группы	1.1 66,7% (34)	14,7% (5)	40% (2)	-	-	-	-	40% (2)
	1.2 57,1% (24)	16,7% (4)	25% (1)	-	25% (1)	-	-	50% (2)
	1.3 70,7% (29)	17,2% (5)	40% (2)	20% (1)	20% (1)	-	-	80% (4)
	1.4 59,0% (23)	26,1% (6)	66,7% (4)	-	-	-	-	66,7% (4)
	1.5 70,5% (31)	16,1% (5)	40% (2)	-	20% (1)	-	-	60% (3)
	χ^2 ; p (DF=4)	1,392; 0,846	1,935; 0,748	-	2,746; 0,601	-	-	1,944; 0,746
	1a 59,6% (102)	23,5% (24)	68,8% (11)	-	25% (4)	6,3% (1)	-	66,7% (16)
	1б 74% (37)	10,8% (4)	-	-	-	100% (2)	-	50% (2)
	1в 94,4% (17)	29,4% (5)	-	100% (1)	-	-	-	20% (1)
	χ^2 ; p (DF=2)	3,413; 0,182	-	-	-	-	-	3,796; 0,150
группы	1-я 65,3% (156)	21,2% (33)	33,3% (11)	3,0% (1)	12,1% (4)	9,1% (3)	-	57,6% (19)
	2-я 70,2% (33)	6,1% (2)	100% (2)	-	-	-	-	100% (2)
	3-я 57,8% (119)	28,6% (34)	26,5% (9)	-	20,6% (7)	2,9% (1)	2,9% (1)	52,9% (18)
χ^2 ; p (DF=2 или 1) (ТМФ)		7,815; 0,020	0,092; 0,955	-	0,367; 0,272 (0,274)	0,299; 0,292 (0,295)	-	1,987; 0,370

Наличие и характер ПР МБТ к основным ПТП у пациентов с туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН не зависит от уровня иммунодефицита и длительности течения туберкулеза, при этом наиболее часто определяется ЛУ к H, S - 33,3% (11/33) от частоты ПР к основным ПТП. Среди всей ЛУ МБТ у пациентов с туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН ЛУ к H, S определяется у 7,1% (11/156), в гражданском ПТД у 6,1% (2/33), с туберкулезом без ВИЧ-инфекции у 7,6% (9/119), то есть практически на одном уровне, таблица 5.22.

Таблица 5.23 – Распределение больных по ПР МБТ к О и Р ПТП

Число больных с ЛУ МБТ %, (абс.) подгруппы и группы	Число с ПР МБТ	H, E, S, K	H, E, S, K, Eth	H, E, S, Cs, Eth	H, E, S, Eth	H, E, S, OfI	H, E, S, Pas	R, E, S, K	H, S, Pas, Eth	S, Eth	H, S, Pas	H, S, Eth	E, S, K	H, S, OfI	H, Eth	E, Eth	всего с ПР МБТ к О и Р ПТП
1.1 66,7% (34)	14,7% (5)	-	20% (1)	-	-	-	-	20% (1)	-	-	-	-	-	20% (1)	-	-	60% (3)
1.2 57,1% (24)	16,7% (4)	25% (1)	-	-	-	-	25% (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50% (2)
1.3 70,7% (29)	17,2% (5)	-	-	-	-	-	-	20% (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	20% (1)
1.4 59,0% (23)	26,1% (6)	-	-	-	-	-	-	16,7% (1)	-	-	16,7% (1)	-	-	-	-	-	33,3% (2)
1.5 70,5% (31)	16,1% (5)	-	-	-	-	-	20% (1)	-	-	20% (1)	-	-	-	-	-	-	40% (2)
χ^2 ; p для DF=4	1,392; 0,846	-	-	-	-	-	3,94 ; 0,414	1,957; 0,744	-	-	-	-	-	-	-	-	1,944; 0,746
1а 59,6% (102)	23,5% (24)	12,5% (1)	12,5% (1)	-	-	-	12,5% (1)	37,5% (3)	-	12,5% (1)	-	-	-	12,5% (1)	-	-	33,3% (8)
1б 74% (37)	10,8% (4)	-	-	-	-	-	50% (1)	-	-	-	50% (1)	-	-	-	-	-	50% (2)
1в 94,4% (17)	29,4% (5)	-	-	-	-	-	-	75% (3)	-	-	-	-	25% (1)	-	-	-	80% (4)
χ^2 ; p (DF=2)	3,413; 0,182	-	-	-	-	-	2,771; 0,250	3,281; 0,194	-	-	-	-	-	-	-	-	3,796; 0,150
1-я 65,3% (156)	21,2% (33)	3% (1)	3% (1)	-	-	-	6,1% (2)	18,2% (6)	-	3% (1)	3% (1)	-	3% (1)	3% (1)	-	-	42,4% (14)
2-я 70,2% (33)	6,1% (2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3-я 57,8% (119)	28,6% (34)	-	-	2,9% (1)	5,9% (2)	2,9% (1)	-	-	2,9% (1)	-	2,9% (1)	17,6% (6)	-	-	5,9% (2)	5,9% (2)	47,1% (16)
χ^2 ; p (DF=2)	7,815; 0,020	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,018; 0,446

У больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН ПР МБТ к основным и резервным ПТП варьируется по виду и частота встречаемости не зависит от уровня иммунодефицита и длительности течения туберкулеза. При этом в лечебном учреждении ФСИН у больных с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией наиболее часто среди общей ЛУ МБТ определяется ПР МБТ к основным и резервным ПТП в виде ЛУ к R, E, S, K у 3,8% (6/156), без ВИЧ-инфекции к H, S, Eth у 5,0% (6/119), в гражданском ПТД не выявлено ни одного случая, таблица 5.23.

Таблица 5.24 – Распределение больных по МЛУ МБТ к основным ПТП

Число больных с ЛУ МБТ %, (абс.)		с МЛУ МБТ	H, R	+ E	+ E, S	+ S	+E, S, Z	всего МЛУ к О ПТП
подгруппы 1-й группы	1.1 66,7% (34)	64,7% (22)	-	-	27,3% (6)	9,1% (2)	-	36,4% (8)
	1.2 57,1% (24)	62,5% (15)	6,7% (1)	-	26,7% (4)	6,7% (1)	-	40% (6)
	1.3 70,7% (29)	65,5% (19)	10,5% (2)	5,3% (1)	5,3% (1)	-	-	21,1% (4)
	1.4 59,0% (23)	60,9% (14)	-	-	14,3% (2)	7,1% (1)	-	21,4% (3)
	1.5 70,5% (31)	67,7% (21)	4,8% (1)	-	14,3% (3)	4,8% (1)	-	23,8% (5)
	χ^2 ; p (DF=4)	0,330; 0,988	3,545; 0,471	-	4,532; 0,339	1,787; 0,775	-	2,724; 0,605
	1а 59,6% (102)	58,9% (60)	15% (3)	-	65% (13)	20% (4)	-	33,3% (20)
	1б 74% (37)	73,0% (27)	16,7% (1)	16,7% (1)	50% (3)	16,7% (1)	-	22,2% (6)
	1в 94,4% (17)	47,1% (8)	-	-	100% (3)	-	-	37,5% (3)
	χ^2 ; p (DF=2)	3,817; 0,148	0,546; 0,761	-	2,221; 0,329	0,733; 0,693	-	1,284; 0,526
группы	1-я 65,3% (156)	60,9% (95)	4,2% (4)	1,1% (1)	20% (19)	5,3% (5)	-	30,5% (29)
	2-я 70,2% (33)	81,8% (27)	11,1% (3)	-	7,4% (2)	22,2% (6)	3,7% (1)	44,4% (12)
	3-я 57,8% (119)	51,3% (61)	-	-	34,4% (21)	14,8% (9)	-	49,2% (30)
	χ^2 ; p (DF=2)	10,29; 0,006	0,795; 0,1863	-	8,699; 0,013	7,587; 0,023	-	5,869; 0,053

У больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН наиболее часто среди МЛУ МБТ к основным ПТП определяется ЛУ к H, R, E, S - 20% (19/95) от всей МЛУ МБТ и частота встречаемости не зависит от уровня иммунодефицита и длительности течения туберкулеза. У пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН наиболее часто среди общей ЛУ МБТ определяется МЛУ МБТ к основным ПТП в виде ЛУ к H, R, E, S у 12,2% (19/156), без ВИЧ-инфекции к H, R, E, S у 17,6% (21/119), в гражданском ПТД к H, R, S у 18,2% (6/33), таблица 5.24.

У пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН МЛУ МБТ к основным и резервным ПТП варьируется по виду и частота встречаемости не зависит от уровня иммунодефицита и длительности течения туберкулеза. У пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН наиболее часто среди общей ЛУ МБТ определяется МЛУ МБТ к основным и резервным ПТП в виде ЛУ к H, R, E, S, Eth у 14,1% (22/156),

без ВИЧ-инфекции ЛУ к Н, R, E, S, Eth у 8,4% (10/119), в гражданском ПТД к Н, R, E, S, K и к Н, R, S, K у 9,1% (3/33), таблица С.5 (приложение).

Таблица 5.25 – Распределение больных по ШЛУ МБТ

Число больных с ЛУ МБТ %, (абс.)	Н, R, E, K, Eth, OfI	Н, R, E, S, Cap, Eth, OfI	Н, R, E, S, K, Cap, Cs, OfI	Н, R, E, S, K, Cap, Eth, OfI	Н, R, E, S, K, Cap, OfI	Н, R, E, S, K, Cap, Pas, Eth, OfI	Н, R, E, S, K, Cap, Pas, OfI	Н, R, E, S, K, Eth, OfI	Н, R, E, S, K, OfI	Н, R, E, S, K, Pas, OfI	Н, R, S, K, OfI	всего
1.166,7% (34)	-	29% (1)	29% (1)	-	-	-	29% (1)	-	29% (1)	-	29% (1)	14,7% (5)
1257,1% (24)	-	-	-	-	-	-	-	4,2% (1)	-	-	-	4,2% (1)
1370,7% (29)	-	-	-	3,4% (1)	-	-	-	-	-	-	-	3,4% (1)
1459,0% (23)	-	-	4,3% (1)	-	-	-	-	-	4,3% (1)	-	-	8,7% (2)
1570,5% (31)	-	-	-	-	3,2% (1)	-	-	3,2% (1)	-	3,2% (1)	-	9,7% (3)
$\chi^2; p(DF=4)$	-	-	3,184; 0,528	-	-	-	-	3,258; 0,516	3,184; 0,528	-	-	3,267; 0,514
1а 59,6% (102)	1,0% (1)	-	1,0% (1)	1,0% (1)	-	-	1,0% (1)	1,0% (1)	2,0% (2)	-	1,0% (1)	7,8% (8)
1б 74,4% (37)	-	-	2,7% (1)	-	-	-	-	-	-	2,7% (1)	-	5,4% (2)
1в 94,4% (17)	-	5,9% (1)	-	-	5,9% (1)	5,9% (1)	-	5,9% (1)	-	-	-	23,5% (4)
$\chi^2; p(DF=2)$	-	-	-	-	-	-	-	3,396; 0,183	-	-	-	5,145; 0,076
1-я 65,3% (156)	0,6% (1)	0,6% (1)	1,3% (2)	0,6% (1)	0,6% (1)	0,6% (1)	0,6% (1)	1,3% (2)	1,3% (2)	0,6% (1)	0,6% (1)	9,0% (14)
2-я 70,2% (33)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3-я 57,8% (119)	0,8% (1)	-	-	-	-	-	-	0,8% (1)	-	-	-	1,7% (2)
$\chi^2; p(DF=1)$ (ТМФ)	0,274; 0,300 (0,679)	-	-	-	-	-	-	0,056; 0,407 (0,600)	-	-	-	5,29; 0,012 (0,008)

У пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН частота ШЛУ МБТ варьируется по виду и частота встречаемости не зависит от уровня иммунодефицита и длительности течения туберкулеза. У пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН наиболее часто среди ШЛУ МБТ определяется ЛУ к Н, R, E, S, K, Cap, Cs, OfI, к Н, R, E, S, K, Eth, OfI и к Н, R, E, S, K, OfI, без ВИЧ-инфекции ЛУ к Н, R, E, K, Eth, OfI и к Н, R, E, S, K, Eth, OfI, в гражданском ПТД не обнаружено ни одного случая с ШЛУ МБТ, таблица 5.25.

Таким образом, у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН ЛУ МБТ может быть в виде ПР и МЛУ МБТ как к основным

так и к сочетанию основных и резервных ПТП, а также ШЛУ МБТ. При этом статистически значимого различия между сочетанием вариантов ЛУ МБТ и степенью иммунодефицита и/или длительностью течения туберкулеза не обнаружено.

У пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН статистически значимых различий частоты ЛУ МБТ к отдельным ПТП от степени иммунодефицита или длительности течения туберкулеза не обнаружено и среди основных ПТП встречается более чем в $\frac{2}{3}$ случаев при бактериовыделении: к Н – 84,6% (132/156), R – 76,3% (119/156), E – 67,3% (105/156), S – 87,8% (137/156). Среди резервных ПТП ЛУ МБТ к отдельным ПТП достигает: 37,8% (59/156) к Pt, 34,6% (34/156) к K, по 9,6% (15/156) к ПАСК и Cap, 3,2% (5/156) к Cs и у 14,1% (22/156), то есть у каждого седьмого - к Fq. При этом у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в гражданском ПТД в отличие от лечебного учреждения ФСИН статистически значимо чаще определяется ЛУ МБТ к R - 81,8% (27/33) ($P < 0,001$), к K - 36,4% (12/33) ($P < 0,001$), а к фторхинолонам чаще встречается у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН - 14,1% (22/156) ($P = 0,004$), таблица С.6 (приложение).

Стоит отметить высокий уровень ЛУ МБТ к Fq, которая выявляется у каждого десятого с впервые выявленным туберкулезом, почти у каждого пятого при рецидиве и каждого четвертого при хроническом течении заболевания, таблица С.6 (приложение).

Клиническое наблюдение 1. Особенности течения листериозного менингоэнцефалита у пациента с генерализованным туберкулезом с ШЛУ МБТ с ВИЧ-инфекцией и низкой приверженностью к лечению.

Больной К. 31 года, находился на стационарном лечении с диагнозом: туберкулез внутригрудных лимфоузлов, туберкулез кишечника, туберкулез мезентериальных лимфатических узлов, левого яичка (свищевая форма). Активная фаза. Диссеминированный туберкулез лёгких в фазе текущего рассасывания. IA МБТ (+) ШЛУ МБТ к H, R, E, S, K, OfI. ВИЧ-инфекция IVB стадия, фаза прогрессирования на фоне АРВТ (низкая приверженность) с

проявлением множественных инфекций. Кандидоз ротоглотки. Листерийный менингоэнцефалит. Хронический вирусный гепатит В и С, минимальная степень активности. Вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия. Энцефалопатия смешанного генеза III ст. Астено-депрессивный синдром.

ВИЧ-инфекция была обнаружена в СИЗО за 4 года до поступления в стационар в последующем был рекомендован приём АРВТ. От приёма АРВТ неоднократно отказывался.

Заболел остро в ИУ ФСИН: появилась высокая лихорадка до 39,0⁰С, слабость, снижение аппетита, болезненность и отёчность левого яичка. Неспецифическая терапия без эффекта. Этапирован в ЛИУ. При скрининг обнаружены КУМ (3+). Стационарное лечение было эффективно Выписан на амбулаторное наблюдение. Однако отмечалась низкая приверженность к АРВТ: отрицательная динамика и обострение.

При осмотре: кожа горячая на ощупь. На сгибательной поверхности локтя и на волосистой части головы видны псориазические бляшки. Увеличены подмышечные лимфоузлы. ЧДД=18 в мин. Аускультативно жёсткое везикулярное дыхание с удлинённым выдохом. Тоны сердца ясные, сокращения ритмичные. ЧСС=98 в мин. АД – 110 и 60 мм. рт. ст. Живот мягкий, болезненный в правом подреберье. Печень увеличена из под края правой реберной дуги на 4-5 см. Селезёнка увеличена по длиннику при перкуссии до 14-15 см. Данные рентгенологического обследования: практически полное рассасывание очагов диссеминации в лёгких. В общем анализе крови: Нв-135 г/л; Эр-4,18; лейкоциты-14,1; СОЭ-8; п-3%, с-73%, э-0%, л-13%, м-11. Сатурация O₂– 89%. ЭКГ: Синусовый ритм, ЧСС - 83 в минуту. ЭОС не отклонена. Синдром ранней реполяризации. Иммунограмма: CD₃⁺лимфоциты – 1641 кл/мкл (76%), CD₄⁺лимфоциты 183 кл/мкл (8%), ЛТИ-5,6. РНК ВИЧ: 652 копий в мл. Обнаружен скудный рост МБТ с ЛУ к H, R, E, S, K, OfI. В анализе мокроты обнаружены: Str. pneumoniae, микроорганизмы рода Neisseria, грибки рода Candida. На УЗИ гепатоспленомегалия с диффузными изменениями в печени, селезёнки по типу

спленита. ФГДС: Эрозии кардиального отдела пищевода и желудка, признаки хронического гастрита.

За время лечения отмечалась положительная динамика в виде практически полного рассасывания очагов диссеминации в лёгких, улучшения показателей в общем анализе крови. Однако в связи низкой приверженностью к приёму АРВТ возникло ухудшение состояния пациента: появились эпизоды дезориентации и афазии. Пациент стал адинамичен. Потерял интерес к обычным вещам в виде просмотра телевизора и контакту с окружающими. Стал дезориентирован в месте и времени, резко снизилась память. Была проведена компьютерная томография (см. рисунок 5.4): на серии МСКТ головного мозга слева в области головки хвостатого ядра, скорлупы, ограды, наружной капсулы с переходом на полюсный отдел височной доли визуализируется неоднородная гиподенсная зона плотностью до +11НУ, неправильной формы с нечётким контуром, примерным размером 43x45 мм с небольшим объёмным воздействием на височный рог. В правом таламусе с переходом на внутреннюю капсулу визуализируется полосовидная гиподенсная зона примерным размером 13x5 мм. Боковые желудочки симметрично расширены до 17 мм на уровне тел. Небольшой перивентрикулярный отёк вокруг передних и задних рогов. Третий желудочек 10 мм. Четвёртый не сформирован по средней линии. Срединные структуры мозга симметричны, не смещены. Кортикальные борозды завуалированы. Область кранио-verteбрального перехода без особенностей. Костно-деструктивных изменений не выявлено.

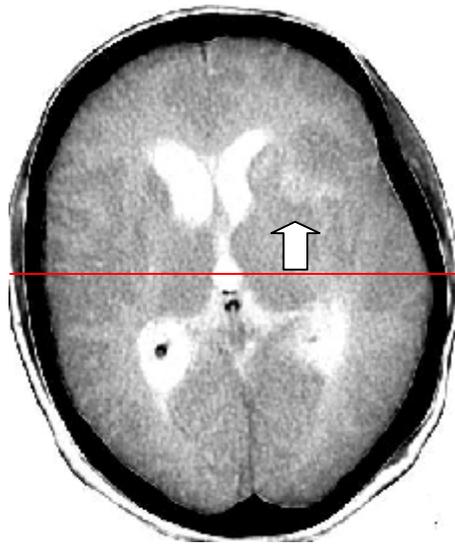


Рисунок 5.4 – Срез из серии КТ головного мозга больного К.

При микроскопии ликвора были обнаружены грамм отрицательные палочки, затем в посевах выделены листерии.

Впоследствии был зафиксирован приступ тонических судорожных движений в мышцах рук и ног. Больной впал в сопор. Контакт стал не доступен. Состояние больного на фоне интенсивной противотуберкулезной, АРВТ, дезинтоксикационной терапии прогрессивно ухудшалось в виде нарастания признаков нарушения сознания, дезориентации, усиления головной боли, симптомов интоксикации (инфекционно-токсического шока). Общая мозговая симптоматика усилилась. По решению районного суда пациент был освобожден из мест лишения свободы досрочно по состоянию здоровья. Результаты патологоанатомического вскрытия из гражданского ПТД представлены на рисунках С.1 и С.2 (приложение).

Клиническое наблюдение 2. Особенности течения туберкулеза с ШЛУ МБТ с последующим заражением ВИЧ-инфекцией с присоединением токсоплазмоза головного мозга.

Больной М., 47 лет. Находился на лечении с диагнозом: Инфильтративный туберкулез верхней доли правого оперированного легкого в фазе распада. Состояние после кавернотомии С₆ справа с резекцией задних отрезков 4-х ребер. II А МБТ(+) ШЛУ к Н, R, E, S, K, OfI, Eth. Обострение. ВИЧ-инфекция, IVB

стадия в виде генерализации инфекции, поражения центральной нервной системы: токсоплазменный энцефалит. Сахарный диабет 2 тип, стадия субкомпенсации. Гипертоническая болезнь 2 ст., риск 4, ХСН 2А. Компрессионный перелом Th4. Сколиоз грудного отдела позвоночника 2 ст. Дорсопатия: мышечно-тоническая люмбалгия, легкий болевой синдром без нарушения функции. Бронхиальная астма неаллергическая, персистирующее течение, средней степени тяжести, неконтролируемая, ДН II на фоне туберкулеза легких. Начальные проявления сенсоневральной тугоухости. Онихомикоз. Миопия слабой степени.

Изменения в лёгких выявлены при плановой ФГ лёгких в медчасти исправительной колонии. Последующее лечение эффективно. Через 4 года переведен в 3 ГДУ. Через год рецидив, сформировалось МЛУ МБТ к H, R, E, S, K, Cap, Eth. Затем неоднократно получал лечение в МЛС и по месту жительства. В гражданском ПТД проведена кавернотомия С₆ справа и одновременно обнаружена ВИЧ-инфекция. Выписан с диагнозом: ФКТ правого легкого с обсеменением обоих легких. Состояние после кавернотомии С₆ справа II А МБТ(+) МЛУ H, R, E, S, K, Cap, Eth. Лечился амбулаторно. Обнаружены МБТ с ШЛУ. Лечился в гражданском ПТД и в санатории с низкой приверженностью: самовольно уходил из лечебного учреждения, злоупотреблял алкоголем. Однако рентгенологически произошла стабилизация процесса, но периодически регистрировалось бактериовыделение. Сформировался цирротический туберкулез легких с ШЛУ МБТ к H, R, E, S, K, Cap, Pas, Of1. В МЛС поступил с жалобами на одышку при подъеме на 2 этаж, кашель со слизисто-гноной трудно отделяемой мокротой. Аускультативно жёсткое везикулярное дыхание с удлинённым выдохом. Тоны сердца ясные ритмичные. ЧДД=18 в мин. ЧСС=90 в мин. АД – 140 и 80 мм. рт. ст. Живот мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье. Печень увеличена из под края рёберной дуги на 2-3 см. Край её ровный эластичный. При флюорографическом (см рисунок 5.5) и томографическом исследовании слева легочное поле удовлетворительной прозрачности без очаговых и инфильтративных теней. Справа апикально

снижение прозрачности за счет участка инфильтрации неправильной формы, на фоне которой определяется округлая полость распада дм 2 см, окруженная неровной стенкой. Легочные поля с обеих сторон больше справа пронизаны грубыми фиброзными тяжами. Объем легкого справа уменьшен. Паракостальная плевра справа утолщена, имеют место выраженные плевральные наложения. Корни легких деформированы, фиброзно изменены. Органы средостения смещены влево. Правый купол диафрагмы утолщен, приподнят. Синусы свободны.

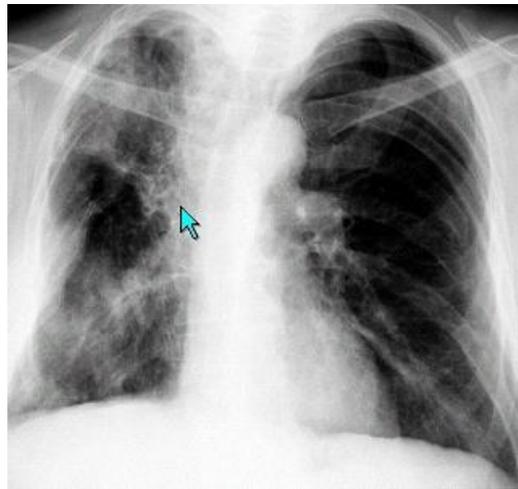


Рисунок 5.5 – Флюорография грудной клетки больного М.

В ОАК: лейкоцитоз и лимфоцитопения, СОЭ-42 мм/ч. В посеве мокроты МБТ (3+) с ЛУ к Н, R, E, S, K, OfI, Eth. В иммунограмме: CD₃⁺лимфоциты – 1567 кл/мкл (85%), CD₄⁺лимфоциты – 707 кл/мкл (38%), ЛТИ – 4,9, РНК ВИЧ – 0 копий/мл. Сатурация O₂– 91%. Обнаружены антитела к CMV Ig G, CMV Ig M, токсоплазменному Ig G, к ВПГ Ig G.

На фоне лечения в течение 3-4 дней у пациента стали нарастать жалобы на общую слабость, кашель с мокротой слизисто-гнойного характера усилился, появился озноб и лихорадка до 38,0⁰ С, одышка стала отмечаться при незначительной физической нагрузке, исчез аппетит, больного стали беспокоить периодические распирающие головные боли разлитого характера, заторможенность, снизилась память, появилась светобоязнь. Пациент заторможен.

Память на текущие события снижена, вялый, астеничный. На вопросы отвечает односложно, по существу. Команды выполняет. Мышление замедленно по темпу. Активной психопродукции нет. Походка шаткая. Речь заторможена, глотание не нарушено. ЧМН: зрачки D=S, язык по средней линии. Активные движения в полном объеме, нормотонус. Трофика мышц снижена. Мышечная сила 4 баллов. Сухожильные рефлексы D=S без выпадений. Брюшинные средние D=S, без патологических знаков. Менингеальные знаки: ригидность затылочных мышц +\-, симптом Кернига положительный, Симптомы Брудзинского верхний, средний и нижний отрицательные. Функцию тазовых органов контролирует. В позе Ромберга неустойчив. Координационные пробы выполняет с промахиванием. Ходит самостоятельно без опоры.

Заподозрен токсоплазменный энцефалит. Дополнительно была исследована спинномозговая жидкость: КУМ не обнаружены. Жидкость беловатого цвета, мутная, цитоз $\frac{1}{3}$ (лимф.), лейкоциты – единичные, белок – 0,033 точное количество белка определить невозможно из-за большой мутности ликвора, реакция Панди 3+. Проведена компьютерная томография головного мозга (см. рисунок 5.6 а,б): на серии МСКТ головного мозга в подкорковых структурах больших полушарий множественные гиподенсные очаги до 7 мм, на этом фоне в глубоких отделах правого полушария большого мозга перивентрикулярно визуализируется гиподенсный фокус округлой формы с нечетким контуром 23-19-20 мм. Симметрично обызвестлены бледные шары. Область турецкого седла не изменена. Боковые желудочки умеренно симметрично расширены, вокруг лобных и затылочных рогов симметричные гиподенсные зоны понижения белого вещества. III-й 12 мм - желудочек обычной формы и ширины, располагается по средней линии. Срединные структуры мозга симметричны, не смещены. Кортикальные борозды умеренно симметрично расширены, углублены. Область кранио-вертебрального перехода без особенностей. Костно-деструктивных изменений не выявлено. Заключение: очагово-фокусные изменения вещества большого мозга характерные для проявлений нейроинфекции, открытая гидроцефалия.

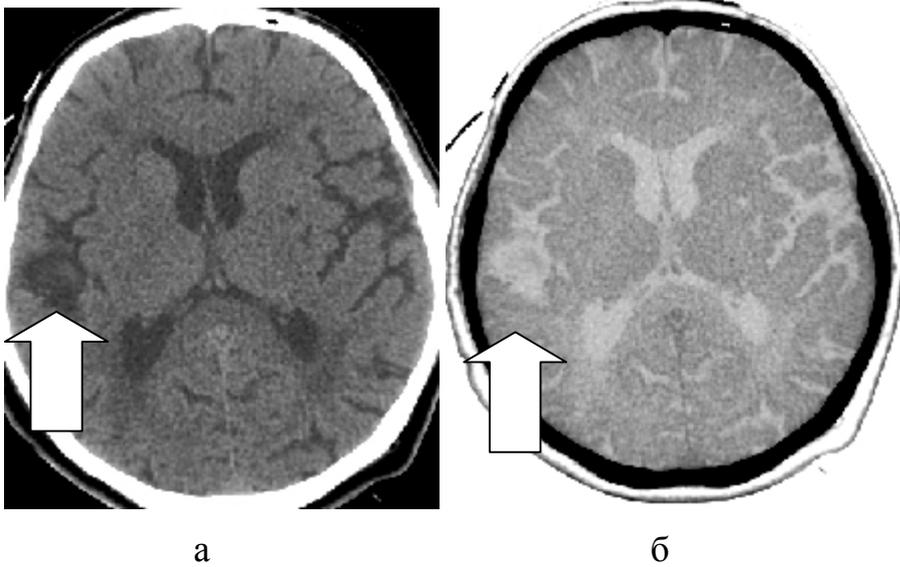


Рисунок 5.6 – Срез серии КТ головного мозга больного М. (а – позитив, б – негатив)

Имеющиеся заболевания у больного входили в перечень заболеваний, препятствующих отбыванию наказания, поэтому пациент был освобождён из МЛС досрочно по болезни.

Резюме

В лечебном учреждении ФСИН у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией: независимо от уровня иммунитета наиболее чаще выявляется в двух возрастных группах: 20-29 лет ($P=0,001$) и 30-39 лет ($P=0,003$). При этом в гражданском ПТД чаще в возрасте 30-39 лет ($P=0,003$). Отмечается парентеральный путь заражения ВИЧ у 91,7%, для гражданского ПТД напротив, характерен преимущественно половой путь заражения 56,7% ($P<0,001$). При ослаблении иммунитета отмечается увеличение генерализованных форм туберкулеза ($P=0,077$) и снижение поражением туберкулезом легочной ткани (с 97,2% до 80,6%) ($P=0,0024$) с увеличением числа пациентов с острым началом заболевания с 7,0% до 38,7% ($P<0,001$), с выраженными клиническими проявлениями: с 5,6% до 77,4% ($P<0,001$). Самая частая исходная клиническая форма – инфильтративная. При улучшении показателей иммунитета число больных с поражением 1-2 сегментов лёгких увеличивается с 44,2% до 69,6% ($P=0,007$) и уменьшается с кавернами с 69,2% до 43,5% ($P=0,008$). Независимо от снижения иммунитета наиболее часто определяются каверны в лёгких с размерами до 2-х см (от 76,7% до 96,7%), чаще с правосторонней локализацией (от 36,1% до 56,7%), милиарная диссеминация лёгких самая частая у больных с числом CD_4^+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл – 19,2% (10/52) со снижением при росте уровня CD_4^+ лимфоцитов ($P=0,038$). При этом в гражданском ПТД каверны в лёгких обнаруживались чаще (69,7%), чем в лечебном учреждении ФСИН (53,2%) ($P=0,01$). Поражение корня лёгкого за счёт ВГЛУ у больных с количеством CD_4^+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл встречается чаще – у 17,7% ($P<0,001$). При снижении числа CD_4^+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл у большинства больных определяются палочкоядерный нейтрофиллез (80,6%) ($P<0,001$), лимфоцитопения (41,9%) ($P<0,001$), анемия (53,2%) соответственно снижение уровня гемоглобина и числа эритроцитов ($P<0,001$), увеличение СОЭ (98,4%) ($P<0,001$), при этом более 50 мм/час у 43,5% пациентов ($P<0,001$). Бактериовыделение методом

микроскопии обнаруживалось наиболее часто у пациентов с числом CD₄⁺лимфоцитов менее 100 кл/мкл – 66,1% (P=0,006); методом посева чаще при числе CD₄⁺лимфоцитов менее 100 кл/мкл – 83,6% и 100-199 кл/мкл – 84% (P=0,006); чаще определяется МЛУ (включая ШЛУ) МБТ: 69,9% при этом 81,8% в гражданском ПТД, у пациентов без ВИЧ-инфекции в лечебном учреждении ФСИН – 52,9% (P=0,001). ЛУ МБТ в лечебном учреждении ФСИН у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез встречается: к Н – 84,6%, R – 76,3%, E – 67,3%, S – 87,8%, 37,8% к Pt, 34,6% к K, по 9,6% к ПАСК и Cap, 3,2% к Cs и у 14,1% к Fq.

ГЛАВА 6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ В ЛЕЧЕБНОМ УЧРЕЖДЕНИИ ФСИН

6.1. Эффективность химиотерапии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Оценка эффективности лечения больных в наблюдаемых подгруппах проводилась по клиническим, микробиологическим и рентгенологическим критериям. При этом учитывались сроки исчезновения клинических проявлений, прекращения бактериовыделения как методом микроскопии так и посевом мокроты, рассасывание инфильтративных изменений в лёгких и закрытие полостей деструкции.

Все пациенты 1-й группы находились под наблюдением с момента поступления в лечебное учреждение ФСИН до этапирования (освобождения) из учреждения или летального исхода. Время наблюдения составило: Me – 452 (199-712) дня, минимально – 5, максимально – 2500 дней.

Время наблюдения пациентов 1-й группы в лечебном учреждении ФСИН представлено в таблице 6.1 и на рисунке 6.1.

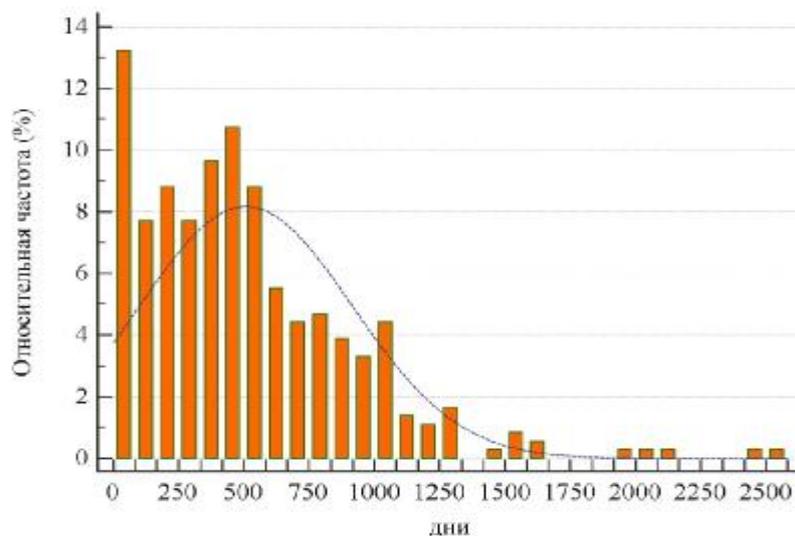


Рисунок 6.1 – Время наблюдения пациентов 1-й группы в лечебном учреждении ФСИН

Таблица 6.1 – Время наблюдения пациентов 1-й группы в лечебном учреждении ФСИН

время	до 1 года	от 1 года до 2-х лет	от 2-х лет до 3-х	более 3-х лет
1-я (n=363) %, (абс.)	42,1% (153)	34,2% (124)	16,8% (61)	6,9% (25)

Наибольшее число пациентов 1-й группы наблюдалось в лечебном учреждении ФСИН до года – 42,1% (153/363), таблица 6.1.

Исходы наблюдения пациентов 1-й группы в лечебном учреждении ФСИН до этапирования (освобождения) из учреждения представлены в таблице 6.2.

Таблица 6.2 – Исходы наблюдения пациентов 1-й группы в лечебном учреждении ФСИН

исходы (условные группы)	%, (абс.)	дни Me (min-25%-75%-max)	Среднеарифметический ранг	(P<0,05)*
3 ГДУ (1)	45,5% (165)	599 (42-458-888-2457)	241,80	(2)(3)(4)(5)
освобождён из МЛС по состоянию здоровья (2)	8,5% (31)	80 (17-38-280-2500)	97,39	(1)(3)(6)
прогрессирование (3)	9,9% (36)	481 (28-158-869-1625)	190,39	(1)(2)(4)(5)(6)
стойкое улучшение (4)	26,7% (97)	255 (12-154-399-1236)	121,68	(1)(3)(6)
умер (5)	8,3% (30)	98 (5-28-413-2074)	108,97	(1)(3)(6)
хронизация (6)	1,1% (4)	1075 (624-633-1728-1949)	306,00	(2)(3)(4)(5)
Н для DF=5; P		126,2; < 0,000001		

* - Отличается от условной группы (номер)...

Наибольшему числу пациентов 1-й группы в лечебном учреждении ФСИН в качестве исхода наблюдения была установлена 3 ГДУ – 45,5% (165/363), на втором месте по частоте было констатировано стойкое улучшение – 26,7% (97/363), неблагоприятный исход наблюдения был констатирован в 27,8% (101/363) случаев, таблица 6.2.

Таким образом, у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в качестве итога наблюдения в 2/3 случаев отмечается

благоприятный исход: 3 ГДУ – 45,5%, стойкое улучшение – 26,7%, неблагоприятный исход отмечается лишь у 1/3 случаев (27,8%).

Отдельно стоит отметить, что в результате лечения впервые выявленных больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН благоприятный исход (клиническое выздоровление и значительное улучшение) отмечается у 74,4% пациентов.

Причины прекращения наблюдения пациентов 1-й группы в лечебном учреждении ФСИН представлены в таблице 6.3.

Таблица 6.3 – Причины прекращения наблюдения пациентов 1-й группы и длительность пребывания в лечебном учреждении ФСИН

причины прекращения наблюдения (условные группы)	%, (абс.)	дни Me (min-25%-75%-max)	Среднеарифметический ранг	(P<0,05)*
освобождён из МЛС по состоянию здоровья (1)	8,5% (31)	80(17-38-280-2500)	97,39	(3)(4)(5)(6)
освобождён по амнистии (2)	0,8% (3)	108(84-90-168-188)	64,33	(3)(4)(5)(6)
этапирован в другое учреждение (3)	40,5% (147)	478(12-310-683-1622)	194,80	(1)(2)(5)(7)
освобождён по концу срока (4)	37,5% (136)	467(21-235-802-2457)	198,24	(1)(2)(5)(7)
находиться по настоящее время (5)	0,6% (2)	1501(10541054-1949-1949)	346,00	(1)(2)(3)(4)(7)
условно-досрочное освобождение (6)	3,9% (14)	654(134-361-1005-1232)	235,50	(1)(2)(7)
умер (7)	8,3% (30)	98(5-28-413-2074)	108,97	(3)(4)(5)(6)
Н для DF=2; P	-	52,4; <0,000001		

* - Отличается от условной группы (номер)...

Наиболее частой причиной прекращения наблюдения пациентов 1-й группы в лечебном учреждении ФСИН было этапирование в другое учреждение – 40,5% (147/363) (Me=478 дней), на втором месте по частоте – освобождение пациента по концу срока отбывания наказания – 37,5% (136/363) (Me=467 дней), таблица 6.3.

Пациенты 1-й группы в зависимости от времени обнаружения и течения туберкулеза были разделены на 3 подгруппы (см. главу 2.3).

Длительность наблюдения пациентов 1-й группы в лечебном учреждении ФСИИ представлена в таблице 6.4.

Таблица 6.4 – Длительность наблюдения пациентов 1-й группы в лечебном учреждении ФСИИ

подгруппы 1-й группы	дни (25%-Ме-75%)
1а (n=262)	193-412-699
1б (n=65)	228-497-706
1в (n=36)	216-547-828
Н для DF=2; P	2,307; 0,316

Медиана времени наблюдения впервые выявленных больных, с рецидивом и с хроническим течением коинфекции ВИЧ/туберкулез в лечебном учреждении ФСИИ статистически значимо не различалась, таблица 6.4.

Сроки прекращения бактериовыделения в наблюдаемых группах и подгруппах по данным микроскопии представлены в таблице 6.5.

Таблица 6.5 – Частота и сроки прекращения бактериовыделения по методу микроскопии мокроты у больных в наблюдаемых группах и подгруппах

подгруппы и группы %, (абс.)		наличие бактериовыде- ления	прекращение бактериовыделения (мес.)			МБТ(+) после лечения
			3	6	12 и >	
1-я группа	1а (n=261)*	44,1% (115)	42,6% (49)	14,8% (17)	7,8% (9)	34,8% (40)
	1б (n=65)	50,8% (33)	33,3% (11)	18,2% (6)	12,1% (4)	36,4% (12)
	1в (n=36)	38,9% (14)	14,3% (2)	7,1% (1)	7,1% (1)	71,4% (10)
	χ^2 ; p для DF=2	1,503; 0,472	4,666; 0,097	0,950; 0,622	0,643; 0,725	7,158; 0,028
	всего (n=362) *	44,8% (162)	38,3% (62)	14,8% (24)	8,6% (14)	38,3% (62)
2-я группа (n=67)		62,7% (42)	42,9% (18)	9,5% (4)	-	47,6% (20)
3-я группа (n=206)		68,4% (141)	52,5% (74)	28,4% (40)	5,0% (7)	14,2% (20)
χ^2 ; p для DF=2		31,8; <0,001	6,222; 0,045	11,9; 0,003	4,883; 0,087	28,5; <0,001

* - один пациент отказался от сдачи мокроты в категоричной форме

Наибольшее количество больных 1-й группы перестало выделять МБТ по методу микроскопии на 3-й месяц наблюдения в 1-й подгруппе – 42,6% (49/115). В свою очередь, сохранялось бактериовыделение по методу микроскопии наиболее часто в 3-й подгруппе – у 71,4% (10/14), таблица 6.5.

Также наибольшее количество больных перестало выделять МБТ по методу микроскопии на 3-й месяц наблюдения в 3-й группе - 52,5% (74/141) и на 6-й – 28,4% (40/141), в отличие от 1-й и 2-й группы ($P=0,003$). Бактериовыделение по методу микроскопии наиболее часто сохранялось во 2-й – у 47,6% (20/42) и 1-й – 38,3% (62/162), чем в 3-й группе - 14,2% (20/141) ($P<0,001$), таблица 6.5.

Следовательно, у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН бактериовыделение прекращается наиболее часто при выявлении МБТ методом бактериоскопии за время лечения у впервые выявленных больных в 42,6% случаев.

Сохраняется бактериовыделение методом бактериоскопии при хроническом течении заболевания у 71,4% (10/14) и при рецидиве у 36,4% (12/33) больных. Также, наиболее часто методом бактериоскопии прекращается бактериовыделение за время лечения на 3-й месяц у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции – у половины 52,5% (74/141) и при сочетании с ВИЧ-инфекцией - 38,3% (62/162). При этом наиболее часто методом бактериоскопии бактериовыделение, у обнаруженных ранее, сохраняется у 38,3% (62/162) в лечебном учреждении ФСИН и у 47,6% (20/42) в гражданском ПТД ($P<0,001$).

Сроки прекращения бактериовыделения у больных в наблюдаемых группах и подгруппах по методу посева мокроты представлены в таблице 6.6.

Сохранялось бактериовыделение по методу посева наиболее часто в 3-й подгруппе 1-й группы – у 66,7% (12/18) ($P=0,007$). Также наибольшее количество больных перестало выделять МБТ по методу посева на 3-й месяц наблюдения в 3-й группе - 51,0% (105/206) и на 6-й – 30,6% (63/206) ($P=0,001$), в отличие от 1-й и 2-й группы. Бактериовыделение по методу посева наиболее часто сохранялось во 2-й – у 48,9% (23/47) и 1-й – 33,5% (80/39), чем в 3-й группе - 11,2% (23/206) ($P<0,001$), таблица 6.6.

Таблица 6.6 – Частота и сроки прекращения бактериовыделения по методу посева мокроты у больных в наблюдаемых группах и подгруппах

подгруппы и группы %, (абс.)		МБТ(+) до лечения	прекращение бактериовыделения (мес.)			МБТ(+) после лечения
			3	6	12 и >	
1-я группа	1а (n=261)*	65,5% (171)	42,7% (73)	18,1% (31)	9,4% (16)	29,8% (51)
	1б (n=65)	76,9% (50)	42% (21)	14% (7)	10% (5)	34% (17)
	1в (n=36)	50% (18)	16,7% (3)	11,1% (2)	5,5% (1)	66,7% (12)
	χ^2 ; p для DF=2	7,592; 0,022	4,626; 0,099	0,915; 0,633	0,329; 0,848	9,935; 0,007
	всего (n=362)*	66,0% (239)	40,6% (97)	16,7% (40)	9,2% (22)	33,5% (80)
2 группа (n=67)		70,1% (47)	36,2% (17)	14,9% (7)	-	48,9% (23)
3 группа (n=206)		100% (206)	51,0% (105)	30,6% (63)	7,3% (15)	11,2% (23)
χ^2 ; p для DF=2		0,268; 0,303	6,295; 0,043	13,9; 0,001	4,814; 0,090	43,7; <0,001

* - один пациент отказался от сдачи мокроты в категоричной форме

Следовательно, у больных туберкулезом наиболее часто методом посева прекращается бактериовыделение за время лечения на 3-й месяц: без ВИЧ-инфекции – у половины (51,0%), с ВИЧ(+) у 40,6% ($P=0,043$). При ВИЧ-инфекции наиболее часто бактериовыделение сохраняется у 33,5% в лечебном учреждении ФСИН и у 48,9% в гражданском ПТД в отличие больных без ВИЧ-инфекции – у 11,2% ($P<0,001$).

Мы также провели анализ эффективности химиотерапии в 3-х наблюдаемых подгруппах 1-й группы в зависимости от времени обнаружения и течения туберкулеза и характера ЛЧ МБТ (см. главу 2.3).

Частота и сроки прекращения бактериовыделения у больных в наблюдаемых подгруппах 1-й группы в зависимости от исходной ЛУ МБТ по методу посева представлены в таблице 6.7.

Наибольшее количество больных 1-й группы прекратило бактериовыделение в зависимости от исходной ЛУ МБТ на 3-й месяц лечения в 1а подгруппе - с ПР МБТ к основным препаратам у 81,1% (13/16), ЛЧ МБТ у 50,7% (35/69), с МР МБТ у 50,0% (5/10), во 1б подгруппе - с ЛЧ МБТ в 69,2% (9/13) и МР МБТ в 75% случаев (3/4), в 1в подгруппе – с ЛЧ МБТ в 100% (1/1) случаев. В свою очередь бактериовыделение сохраняется наиболее часто в 1а подгруппе у 50% (4/8) больных с ПР МБТ к основным и резервным препаратам, в 1б - у 52,4% (11/21) с МЛУ МБТ к основным и резервным препаратам, в 1в - у 100% (5/5) с

МЛУ МБТ к основным и резервным препаратам и 75% (3/4) с ШЛУ МБТ, таблица 6.7.

Таблица 6.7 – Частота и сроки прекращения бактериовыделения по методу посева у больных в наблюдаемых подгруппах 1-й группы в зависимости от варианта ЛУ МБТ

с МБТ(+) % (абс.)	Характер ЛЧ МБТ % (абс.)	Сроки прекращения бактериовыделения (мес.)			МБТ(+) через 12 мес.
		3	6	12 и более	
1а 65,5% (171)	ЛЧ 40,4% (69)	50,7% (35)	15,9% (11)	7,1% (5)	26,1% (18)
	МР 9,8% (10)	50% (5)	40% (4)	10% (1)	-
	ПР О ПТП 66,7% (16)	81,1% (13)	6,3% (1)	6,3% (1)	6,3% (1)
	ПР О+Р ПТП 33,3% (8)	12,5% (1)	25% (2)	12,5% (1)	50% (4)
	МЛУ О ПТП 33,3% (20)	35% (7)	15% (3)	5% (1)	45% (9)
	МЛУ О+Р ПТП 66,7% (40)	27,5% (11)	20% (8)	12,5% (5)	40% (16)
	ШЛУ 7,8% (8)	12,5% (1)	25% (2)	25% (2)	37,5% (3)
1б 76,9% (50)	ЛЧ 26% (13)	69,2% (9)	7,7% (1)	15,4% (2)	7,7% (1)
	МР 10,8% (4)	75% (3)	-	-	25% (1)
	ПР О ПТП 50% (2)	50% (1)	-	-	50% (1)
	ПР О+Р ПТП 50% (2)	50% (1)	-	-	50% (1)
	МЛУ О ПТП 22,2% (6)	33,3% (2)	16,7% (1)	16,7% (1)	33,3% (2)
	МЛУ О+Р ПТП 77,8% (21)	14,3% (3)	23,8% (5)	9,5% (2)	52,4% (11)
	ШЛУ 5,4% (2)	100% (2)	-	-	-
1в 50% (18)	ЛЧ 5,6% (1)	100% (1)	-	-	-
	МР 0% (0)	-	-	-	-
	ПР О ПТП 20% (1)	-	-	100% (1)	-
	ПР О+Р ПТП 80% (4)	-	25% (1)	-	75% (3)
	МЛУ О ПТП 37,5% (3)	33,3% (1)	33,3% (1)	-	33,3% (1)
	МЛУ О+Р ПТП 62,5% (5)	-	-	-	100% (5)
	ШЛУ 23,5% (4)	25% (1)	-	-	75% (3)
χ^2 ; p (ТМФ: p)	ЛЧ	2,364; 0,307	0,773; 0,679	1,031; 0,597	2,397; 0,302
	МР	0,0656; 0,399 (0,406)	-	-	-
	ПР О ПТП	0,010; 0,460 (0,405)	-	1,50; 0,111 (0,118)	0,44; 0,254 (0,216)
	ПР О+Р ПТП	0,039; 0,422 (0,378)	0,5; 0,240 (0,746)	-	0,729; 0,695
	МЛУ О ПТП	0,008; 0,996	0,616; 0,735	0,005; 0,473 (0,415)	0,348; 0,840
	МЛУ О+Р ПТП	0,715; 0,199 (0,201)	0,000; 0,494 (0,485)	0,006; 0,47 (0,544)	6,593; 0,037
	ШЛУ	6,038; 0,049	-	-	0,375; 0,270 (0,273)

Следовательно, у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН статистически значимого различия в прекращении

бактериовыделения от длительности течения туберкулеза и вида лекарственной устойчивости МБТ не выявлено.

Частота и сроки закрытия каверн в легких в наблюдаемых подгруппах в процессе химиотерапии представлены в таблице 6.8.

Таблица 6.8 - Частота и сроки закрытия каверн в легких в наблюдаемых подгруппах в процессе химиотерапии

подгруппы и группы %, (абс.)		с CV в лёгких	закрытие CV (срок в мес.)			CV не закрылись
			3	6	12 и >	
1-я группа	1а (n=262, 241*)	48,5% (117) *	26,5% (31)	22,2% (26)	19,7% (23)	31,6% (37)
	1б (n=65, 64*)	70,3% (45) *	26,7% (12)	15,6% (7)	15,6% (7)	42,2% (19)
	1в (n=36, 35*)	54,3% (19) *	15,8% (3)	15,8% (3)	10,5% (2)	57,9% (11)
	χ^2 ; p для DF=2	12,7; 0,002	1,038; 0,595	1,131; 0,568	1,122; 0,571	5,535; 0,063
	всего (n=363, 340*)	53,2% (181) *	25,4% (46)	19,9% (36)	17,7% (32)	37,0% (67)
2-я (n=67, 66*)		69,7% (46) *	30,4% (14)	6,5% (3)	2,2% (1)	60,9% (28)
3-я группа (n=206)		100% (206)	15,0% (31)	49,5% (102)	23,8% (49)	11,7% (24)
χ^2 ; p для DF=2		-	8,987; 0,011	54,4; <0,001	11,8; 0,003	59,9; <0,001

* - только пациенты с поражением лёгочной ткани

Наиболее часто происходит закрытие каверн у больных туберкулёзом с ВИЧ-инфекцией на 3-й месяц лечения: в лечебном учреждении ФСИН у 25,4% (46/181), в гражданском ПТД у 30,4% (14/46), у больных с туберкулёзом без ВИЧ-инфекции во ФСИН –15,0% (31/206) (P=**0,011**), таблица 6.8.

Клиническое наблюдение 3. Особенности течения туберкулеза с ВИЧ-инфекцией у больного с низкой приверженностью к лечению с формированием тотальной ЛУ МБТ с деструкцией лёгочной ткани в лёгких, но с благоприятным исходом в результате длительной химиотерапии с курсом ИПП.

Больной К. 29 лет. Находился на лечении с диагнозом: инфильтративный туберкулез верхней доли правого лёгкого в фазе распада IA МБТ(+) МЛУ МБТ к Н, R, E, S, K, Eth. Впервые выявленный от июля 2015 года. ВИЧ-инфекция 3 стадия. Хронический вирусный гепатит «С» минимальная активность. Онихомикоз.

Туберкулез лёгких выявлен в МЛС при плановой ФГ в ИК. Поступил на стационарное лечение с жалобами на повышенную утомляемость, сонливость,

похудание за 6-7 месяцев на ≈ 10 кг, периодически ноющие боли в поясничной области, кашель со слизистой мокротой, слабость.

Объективно: кожные покровы физиологической окраски, чистые, при перкуссии лёгких без особенностей. Аускультативно – жёсткое везикулярное дыхание с удлинённым выдохом. Тоны сердца ясные, сокращения ритмичные. ЧСС=Пульс=80 в мин. АД – 110 и 70 мм. рт. ст. Живот мягкий, умеренно чувствительный в правом подреберье. Печень выступает от края правой рёберной дуги на 2-3 см. При рентгенологическом исследовании слева без особенностей. Справа в S_2 определяются разнокалиберные средней интенсивности очаговые тени с нечёткими наружными контурами на фоне которых видны просветления (полости деструкции). Признаки лимфангита мало выражены (см. рисунок 6.2 а).

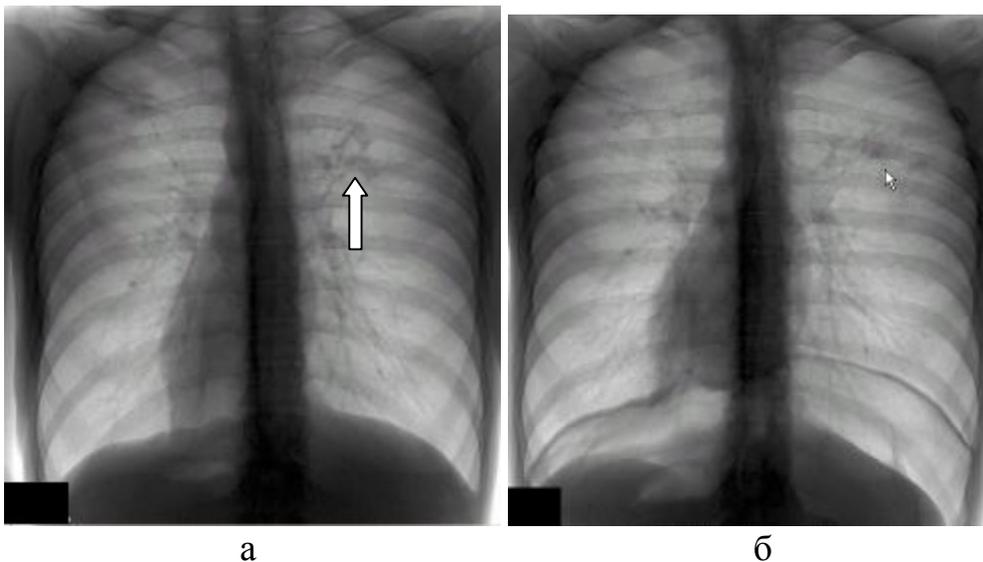


Рисунок 6.2 – Флюорография грудной клетки больного К. задняя проекция (а – при поступлении, б – при выписке)

На ФВД показатели ЖЕЛ в пределах нормы. Сатурация O_2 – 90%. На ЭКГ синусовая брадикардия. На УЗИ: гепатоспленомегалия с диффузными изменениями в печени и селезёнке. В общем анализе крови: гемоглобин - 154 г/л; эритроциты - $4,92 \cdot 10^{12}$ /л; тромбоциты- $156 \cdot 10^9$ /л; лейкоциты - $9,6 \cdot 10^9$ /л; п-6%, с-44%, э-1%, м-7%, л-42%, СОЭ-10 мм/ч. При исследовании мокроты выявлены КУМ (1+), получен скудный рост МБТ (10 колоний) устойчивых к Н, R, E, S, K, Eth. В иммунограмме: CD_3^+ лимфоциты – 2196 кл/мкл, CD_8^+ лимфоциты – 1500

кл/мкл, CD_4^+ лимфоциты – 653 кл/мкл (22%), индекс иммунорегуляторный – 0,44, ЛТИ – 3,7, РНК ВИЧ – 1420 копий/мл. В ИФА обнаружены АНТИ-НСV. Через 2 месяца после госпитализации и начала лечения был абациллирован, через 10 месяцев был выписан для амбулаторного наблюдения и лечения в фазе рассасывания специфических изменений в лёгких. У пациента появилась низкая приверженность к лечению (мотив: получение группы инвалидности). За отказ от лечения неоднократно водворялся в ШИЗО. В результате через 2 месяца на плановой ФГ была обнаружена отрицательная динамика в виде появлении в S_{1+2} малоинтенсивной негомогенной инфильтрации с нечёткими контурами и неровными просветлениями – полостями распада. В мокроте - тотальная ЛУ МБТ, то есть ЛУ МБТ ко всем ПТП. Начата вынужденная терапия. Начат курс ИПП. Переведён на 5 режим химиотерапии с использованием бедаквилина и линезолида. В результате через 1,5 года после повторной госпитализации был абациллирован с закрытием полостей деструкции в лёгких (см. рисунок 6.2 б), а через 2 года вновь переведён на амбулаторное наблюдение.

Изучены данные по ЛУ МБТ в динамике на фоне проводимой химиотерапии, таблица 6.9.

В результате лечения у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН произошло усиление ЛУ МБТ у 18,8% (45/239). Среди них у большинства 50% (9/18) с хроническим течением туберкулеза ($P < 0,001$). Наиболее часто 5,9% (14/239) усиливалась ЛУ МБТ у пациентов с МЛУ к основным и резервным препаратам в виде появления дополнительной устойчивости к препаратам резерва, таблица 6.9.

Таблица 6.9 – Усиление начальной ЛУ МБТ за время лечения в 1-й группе больных

Варианты усиления ЛУ МБТ, %, (абс.)	1а (n=261*)	1б (n=65)	1в (n=36)	всего	χ^2 ; p (ТМФ: p)
Число больных с МБТ (+) по посеву (n=239)	65,5% (171)	76,9% (50)	50% (18)	66,0% (239)	7,592; 0,022
с усилением ЛУ МБТ	13,5% (23)	26% (13)	50% (9)	18,8%(45)	16,4; <0,001
ЛЧ → МЛУ О ПТП	4,3% (1)	-	11,1% (1)	0,8% (2)	0,010; 0,46 (0,489)
ЛЧ → МЛУ О+ Р ПТП	4,3% (1)	-	-	0,4% (1)	-
ЛЧ → ШЛУ	4,3% (1)	-	-	0,4% (1)	-
МР → ШЛУ	-	7,7% (1)	-	0,4% (1)	-
ПР О ПТП → ПР О ПТП	4,3% (1)	-	-	0,4% (1)	-
ПР О ПТП → ПР О+Р ПТП	8,7% (2)	-	-	0,8% (2)	-
ПР О ПТП → МЛУ О ПТП	4,3% (1)	-	11,1% (1)	0,8% (2)	0,010; 0,46 (0,489)
ПР О+Р ПТП → ПР О+Р ПТП	-	7,7% (1)	-	0,4% (1)	-
ПР О+Р ПТП → МЛУ О ПТП	4,3% (1)	-	-	0,4% (1)	-
ПР О+Р ПТП → МЛУ О+Р ПТП	4,3% (1)	-	22,2% (2)	1,3% (3)	4,627; 0,099
ПР О+Р ПТП → ШЛУ	4,3% (1)	-	-	0,4% (1)	-
МЛУ О ПТП → МЛУ О+Р ПТП	26,1% (6)	23,1% (3)	11,1% (1)	4,2%(10)	0,847; 0,655
МЛУ О ПТП → МЛУ О ПТП	4,3% (1)	-	-	0,4% (1)	-
МЛУ О+Р ПТП → МЛУ О+Р ПТП	21,7% (5)	53,8% (7)	22,2% (2)	5,9%(14)	4,41; 0,110
МЛУ О+Р ПТП → ШЛУ	4,3% (1)	7,7% (1)	22,2% (2)	1,7% (4)	2,584; 0,275

* - один пациент отказался от сдачи мокроты в категоричной форме.

6.2. Нежелательные (побочные) реакции на фоне лечения

При изучении характера побочных реакций на ПТП мы пользовались классификацией, предложенной в 2004 году В. Ю. Мишиным, взяв за основу разделение побочных реакций на аллергические, токсические и токсико-аллергические [90].

Изучена частота и характер побочных реакций при химиотерапии у больных 1-й группы, таблица 6.10.

Таблица 6.10 – Частота и характер побочных реакций у больных 1-й группы

Число больных %, (абс.)		подгруппы			χ^2 ; p для DF=2	подгруппы		χ^2 ; p для DF=1 (ТМФ)	всего (n=36 3)
		1а (n=262)	1б (n=65)	1в (n=36)		ПТП+ АРВТ (n=135)	ПТП без АРВТ (n=228)		
Характер побочных реакций	Аллергические	8,4% (22)	9,2% (6)	8,3% (3)	0,045; 0,976	7,4% (10)	9,2% (21)	0,159; 0,345 (0,349)	8,5% (31)
	Токсико-аллергические	55,0% (144)	60% (39)	44,4% (16)	2,271; 0,321	63,7% (86)	49,6% (113)	6,288; 0,006 (0,006)	54,8% (199)
	Токсические	26,7% (70)	26,2% (17)	30,6% (11)	0,265; 0,876	24,4% (33)	28,5% (65)	0,519; 0,236 (0,236)	27,0% (98)
с побочными реакциями		90,1% (236)	95,4% (62)	83,3% (30)	3,948; 0,139	95,6% (129)	87,3% (199)	5,748; 0,008 (0,006)	90,4% (328)
без побочных реакций		9,9% (26)	4,6% (3)	16,7% (6)		4,4% (6)	12,7% (29)		9,6% (35)

Таким образом, у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН побочные реакции определяются у 90,4% (328/363) больных, чаще в виде токсико-аллергических реакций – 54,8% (199/363), без зависимости развития побочных реакций от длительности течения туберкулеза (впервые выявленный, рецидив или хроническое течение). Среди больных получающих противотуберкулезные препараты совместно с противовирусными побочные реакции определялись чаще – у 95,6% (129/135), чем без последних - 87,3% (199/228) больных ($P=0,008$). При этом в первом случае токсико-аллергические реакции встречались чаще у 63,7% (86/135), чем во втором: у 49,6% (113/228) больных ($P=0,006$), таблица 6.10.

У больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН среди побочных реакций наиболее часто определялось повышение АЛТ, АСТ у 85,1%, на втором месте по встречаемости эозинофилия – 33,5%, на третьем: крапивница – 33,5% случаев.

Статистически значимых различий по частоте отдельных побочных реакций у больных, получающих ПТП совместно с АРВТ или без АРВТ, не обнаружено. [16]

Клиническое наблюдение 4. Особенности течения туберкулеза у больного с ВИЧ-инфекцией с низкой приверженностью к лечению в виде отказа от АРВТ, с массивным бактериовыделением, с устойчивостью МБТ к основным и резервным препаратам, с ограниченным поражением лёгочной ткани, с выраженным иммунодефицитом, с развитием (в качестве осложнения) перфорации тонкого кишечника кандидозной этиологии с благоприятным исходом в результате своевременной диагностики и оперативного лечения с последующим продолжением химиотерапии.

Больной Т. 39 лет. Находился на стационарном лечении с диагнозом: инфильтративный туберкулез верхней доли правого лёгкого (S₁, S₂) в фазе распада ИБ МБТ(+) МЛУ МБТ к H, R, E, S, Eth, OfI. Рецидив из снятых с туберкулезного учёта. Язвенная болезнь желудка. Перфоративный эрозивный гастрит (антральный отдел). Состояние после лапаротомии, ревизии, ушивания перфоративных язв тонкой кишки, дренирования брюшной полости по поводу перфоративных язв тонкого кишечника кандидозной этиологии, разлитого фибринозно-гнойного перитонита, паралитической тонкокишечной непроходимости. Синдром зависимости от опиоидов, средней степени тяжести, вынужденная ремиссия с изменениями личности по эксплозивному варианту. Астено-депрессивный синдром. Эозинофильный фолликулит кожи туловища. ВИЧ-инфекция 4Б стадия. Фаза прогрессирования на фоне начала АРВТ Хронический вирусный гепатит «С» минимальная активность.

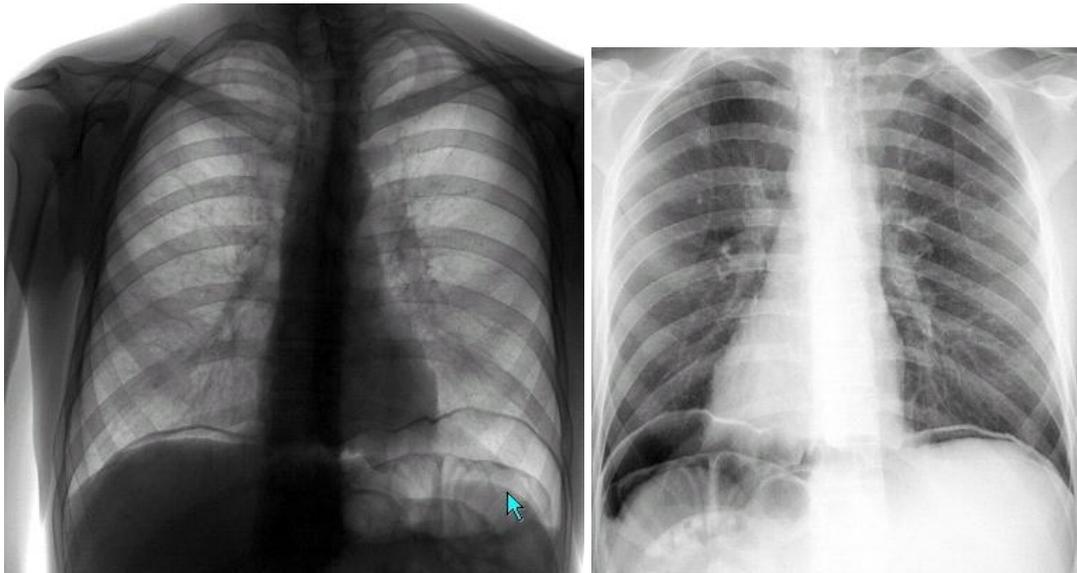
Туберкулез лёгких выявлен при плановой ФГ в ИК. Исходная форма: инфильтративный туберкулез верхней доли правого лёгкого МБТ(+). Лечился в МЛС эффективно, установлена 3 ГДУ. Затем снят с учёта по туберкулезу. После этого через два года при очередном аресте в СИЗО обнаружена ВИЧ-инфекция. Позднее в ИК появились жалобы на лихорадку до 40,0⁰ С. Этапирован в ЛИУ. Госпитализирован с жалобами на слабость, сухой кашель, сильную потливость по ночам, лихорадку до 39,0⁰ С, белые налёты во рту. Объективно: кожные покровы туловища покрыты папулёзной сыпью, белый налёт на языке. При перкуссии на верхушке правого лёгкого притупление перкуторного звука. Аускультативно –

жѐсткое везикулярное дыхание по всей поверхности лѐгких с удлинѐнным выдохом. Тоны сердца громкие, сокращения ритмичные. ЧДД=18 в мин. ЧСС=пульс=94 в мин. АД – 100 и 70 мм рт. ст. Живот мягкий болезненный в правом подреберье. Печень выступает от края правой реберной дуги на 2-3 см. Размеры селезѐнки при перкуссии по длиннику – 16-18 см. При рентгенологическом обследовании в S_1 , S_2 определяется участок инфильтрации неправильной формы с нечѐткими контурами с просветлениями – полостями деструкции. На ФВД без патологии. На ЭКГ синусовая тахикардия. Сатурация O_2 92%. В общем анализе крови: гемоглобин - 114 г/л; эритроциты - $4,08 \cdot 10^{12}$ /л; тромбоциты- $331 \cdot 10^9$ /л; лейкоциты – $10,1 \cdot 10^9$ /л; п-13%, с-60%, э-1%, м-7%, л-19%, СОЭ-51 мм/ч. В иммунограмме: CD_3^+ лимфоциты – 594 кл/мкл, CD_8^+ лимфоциты – 569 кл/мкл, CD_4^+ лимфоциты – 5 кл/мкл (0,5%), индекс иммунорегуляторный – 0,01, ЛТИ – 6,9, РНК ВИЧ – 798 копий/мл. В ИФА обнаружены АНТИ-НСV. В мокроте КУМ (1+), с обильным ростом МБТ (более 100 колоний) устойчивых к Н, R, E, S, Eth. От приѐма АРВТ отказывался. На контрольной ФГ через 2 месяца после начала лечения (см. рисунок 6.3) усиление инфильтрации в лѐгких. Больной согласился на приѐм АРВТ. На фоне крайне выраженного иммунодефицита произошло массивное размножение грибков р. *Candida* в ЖКТ больного.



Рисунок 6.3 – Флюорография грудной клетки больного Т.

Через 2 недели после начала АРВТ пациент обратился с жалобами на опоясывающие острые боли в средних и нижних отделах живота, усиливающиеся при движении и изменении положения тела, отсутствие отхождения газов, болезненное частое мочеиспускание ≈ 50 мл, рвота, после которой отмечается облегчение самочувствия. При рентгенологическом исследовании был обнаружен свободный газ в брюшной полости (см рисунок 6.4 а, б).



а

б

Рисунок 6.4 – Флюорография грудной клетки и верхнего отдела брюшной полости больного Т. (а - прямая, б - задняя проекция)

На ФГДС – перфоративный эрозивный гастрит. По экстренным показаниям проведена лапаротомия. Обнаружено три перфорации тонкой кишки на расстоянии 30, 60, 70 см от купола слепой кишки, размером от 0,5 до 1,0 см с истечением через них кишечного содержимого. Петли кишечника покрыты фибрином, между петель единичные абсцессы с жёлто-зелёным гноем с неприятным запахом. Проведено ушивание язв. Продолжена химиотерапия ПТП и АРВТ. На 5 месяцев лечения достигнуто абациллирование и закрытие полости деструкции в лёгких. Выписан в удовлетворительном состоянии с исходом в виде рассасывания инфильтрации в лёгких, абациллированным.

Побочное действие лекарственных средств на пациентов представлено в таблице 6.11.

Таблица 6.11 – Степень выраженности побочного действия лекарственных средств у больных 1-й группы

выраженность побочного действия, % (абс.)	ПТП+АРВТ (n=135)	ПТП без АРВТ (n=228)	всего (n=363)	χ^2 ; p для DF=1 (ТМФ)
нет побочного действия	4,4% (6)	12,7% (29)	9,6% (35)	5,748; 0,008 (0,006)
есть побочные реакции	95,6% (129)	87,3% (199)	93,1% (328)	
слабо выраженные	45,9% (62)	43,4% (99)	44,4% (161)	0,126; 0,361 (0,361)
умеренно выраженные	47,4% (64)	40,4% (92)	43,0% (156)	1,447; 0,115 (0,115)
сильно выраженные	2,2% (3)	3,5% (8)	3,0% (11)	0,140; 0,354 (0,364)

У больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН среди побочных реакций наиболее часто определялись слабо выраженные – 44,4% (161/363) и умеренно выраженные – 43,0% (156/363) побочные реакции. Различие по степени выраженности побочного действия у пациентов, получающих ПТП совместно или без АРВТ статистически не значимо, таблица 6.11.

Неустранимые побочные реакции встретились в 11 случаях и проявились у трёх больных токсическим гастритом, у пяти больных токсическим гепатитом и у трёх пациентов – токсическим дерматитом. Лечение проводилось с отменой всех ПТП на срок до 2-3^х недель.

Таблица 6.12 – Приверженность к лечению у больных в подгруппах 1-й группы

приверженность к лечению %, (абс.)	1а (n=262)	1б (n=65)	1в (n=36)	всего (n=363)	χ^2 ; p для DF=2
высокая	26,3% (69)	30,8% (20)	8,3% (3)	25,3% (92)	6,653; 0,036
низкая	73,7% (193)	69,2% (45)	91,7% (33)	74,7% (271)	
периодический отказ от ПТП	26,0% (68)	40% (26)	36,1% (13)	29,5% (107)	5,789; 0,055
периодически отказывались или не получали АРВТ	66,8% (175)	53,8% (35)	86,1% (31)	66,4% (241)	10,88; 0,004
водворялись в ШИЗО	1,9% (5)	3,1% (2)	2,8% (1)	2,2% (8)	0,391; 0,822

Приверженность к лечению определяли следующим образом: при наличии одного и более эпизодов отказа от лечения – низкая, без отказов – высокая, у больных в подгруппах 1-й группы представлена в таблице 6.12.

Высокую приверженность к лечению в стационаре имели среди больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН лишь четверть – 25,3% (92/363), при этом периодически отказы от приёма ПТП отмечались в 29,5% (107/363) случаев: более всего при рецидиве – 40% (26/65), чем при хроническом течении – 36,1% (13/36) и при впервые выявленном туберкулезе – 26,0% (68/262). Отказывались или не получали АРВТ 66,4% (241/363), более всего при хроническом течении 86,1% (31/36), чем при рецидиве и впервые выявленном туберкулезе ($P=0,004$). В ШИЗО за отказ от лечения водворялись – 2,2% (8/363) больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН, таблица 6.12.

6.3. Выявление факторов частных коэффициентов эффективного лечения у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН

Для выявления факторов, связанных с эффективным лечением больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией находящихся в туберкулезном учреждении ФСИН нами проведен факторный анализ.

Нами выбраны 275 случаев эффективного лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН из 1-й группы исследованных пациентов ($n=363$). Корреляционная матрица вычислена для 14 переменных (см. таблицу D.1 в приложении).

В таблице D.1 (см. приложение), нами выделены факторы с максимальной корреляцией. Собственные значения выделенных факторов (текущие факторные нагрузки) представлены в таблице D.2, см. приложение. Выделено шесть факторов определяющих прогноз эффективного лечения больных туберкулезом с

ВИЧ-инфекцией в туберкулезном учреждении ФСИН. Теперь нам необходимо выяснить собственные значения факторов, см. таблицу D.3 (приложение).

Затем, используя критерий Кайзера, мы можем отобрать только факторы с собственными значениями, больше 1, то есть если фактор не выделяет дисперсию, эквивалентную, по крайней мере, дисперсии одной переменной, то он опускается [68]. В нашем случае на основании критерия Кайзера выделяются только 6 факторов (см. далее)

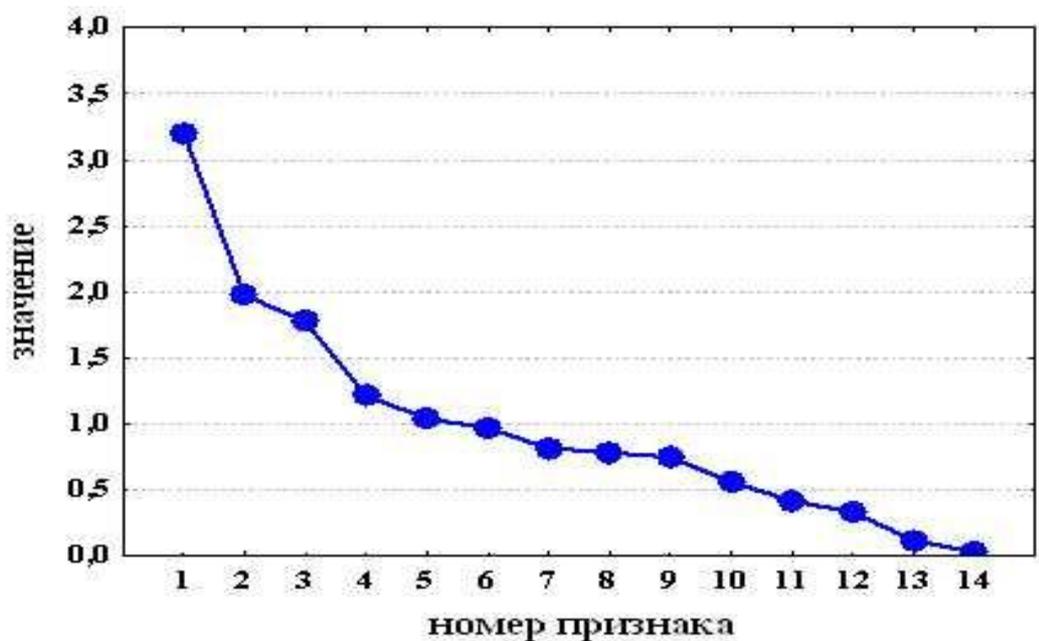


Рисунок 6.5 – Оценка факторов по критерию каменной осыпи (по Кэттелю)

Для наглядности выделенных факторов нами также использован критерий каменной осыпи (по Кэттелю), см. рисунок 6.7.

На рисунке 6.5, наглядно заметно место на графике, где убывание собственных значений слева направо наиболее замедляется. В данном случае можно попытаться выделить как три так и 4-6 факторов (см далее).

Мы проводили анализ, используя метод главных компонент. При анализе таблицы с текущими факторными нагрузками видно, что первому, второму, третьему, четвёртому и шестому факторам (см. далее) соответствуют большие значения коэффициентов корреляции, чем остальным факторам. При этом с

увеличением номера фактора значения коэффициентов корреляции стремительно уменьшаются. Факторные нагрузки объединяют переменные в группы, для которых коэффициенты корреляции с факторами принимают большие значения по одной группе и меньшие значения по другой. Из этого следует нецелесообразность использования всех четырнадцати факторов. Тем более что можно выделить факторы, объясняющие наибольший % от общей дисперсии см. таблицу D.4 (приложение).

Первый фактор объясняет 21,2% общей дисперсии, второй – 14,7%, третий – 12,9%, и т. д. В свою очередь, накопленная дисперсия по четырем факторам составляет – 57,0%, а по шести – 71,9% (см. далее).

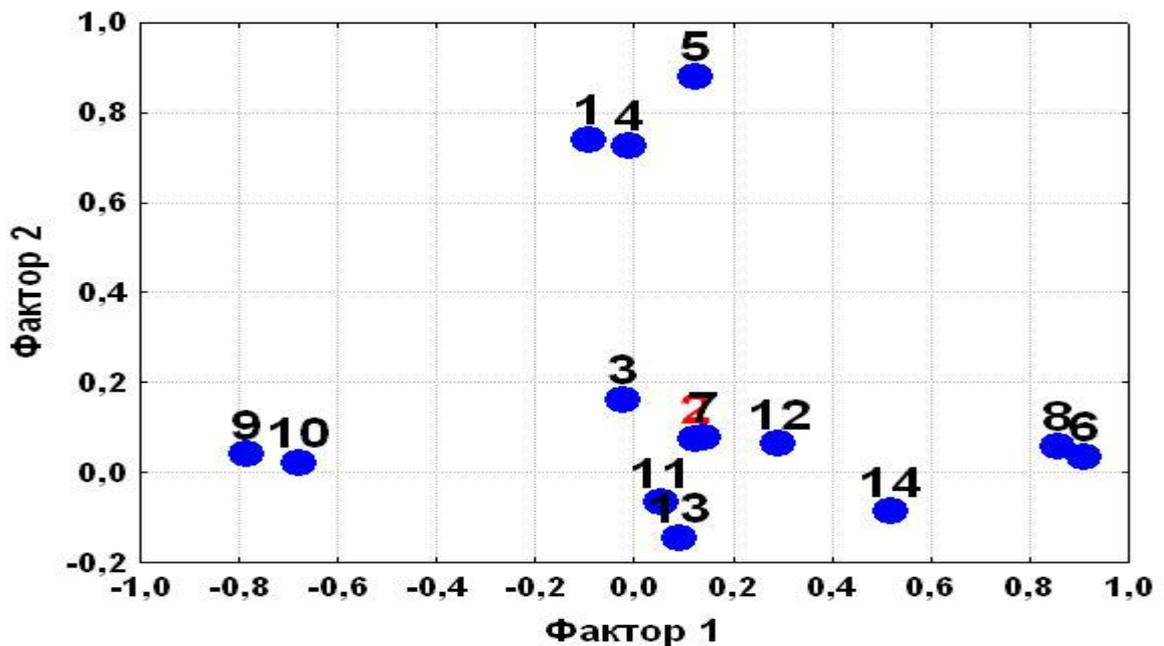


Рисунок 6.6 – Два фактора, вносящих наибольший вес в эффективность лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН, варимакс нормализованный, метод главных компонент (1-возраст, 2-ИМТ, 3-длительность ВИЧ, 4-судимость, 5-тюремный стаж, 6-гемоглобин, 7-лейкоциты, 8-эритроциты, 9-СОЭ, 10-палочкоядерные, 11-сегментоядерные нейтрофилы, 12-лимфоциты, 13-моноциты, 14- CD_4^+ лимфоциты)

Существуют количественные показатели у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в туберкулезном учреждении ФСИН связанные с эффективным лечением. Для упрощения выявления и объяснения закономерностей в таблице

факторных нагрузок для двух и трёх факторов нами использовано графическое представление факторных нагрузок, см. рисунок 6.6 и 6.7.

Как наглядно продемонстрировано на рисунке 6.8, наибольший вес в эффективность лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в туберкулезном учреждении ФСИН вносят (по рисунку слева направо): уровень эритроцитов и гемоглобина в крови, «тюремный стаж» - длительность пребывания в МЛС, количество судимостей, возраст, число палочкоядерных нейтрофилов и СОЭ.

Фактор 1, определяющий 21,2% эффективности лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в туберкулезном учреждении ФСИН представлен взаимосвязью уровня гемоглобина, эритроцитов и СОЭ. Первая главная компонента коррелировала с количественными показателями красной крови и их физическими свойствами, при чём зависимость с СОЭ была обратная. Фактор 2 - 14,7% эффективности лечения объединил возраст, судимость и тюремный «стаж» пациентов. Первый и второй факторы оказались никак не связаны между собой. Фактор 3 охватил 12,9% эффективности лечения и объединил количество сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов с обратной зависимостью друг с другом. Четвёртый фактор – 8,3% эффективности лечения состоит из одного показателя: уровня моноцитов в крови. Шестой фактор – 7,2% эффективности лечения также состоит из одного показателя: уровня CD_4^+ лимфоцитов в крови. Стоит заметить, что данный фактор вносит лишь 7,2% в общую эффективность лечения. Третий и шестой факторы оказались связаны между собой через число лимфоцитов.

В результате операции вращения получены новые собственные значения факторов и соответствующие им факторные нагрузки. после вращения у нас появился пятый фактор, который состоит из одного показателя: ИМТ, таблица D.5 (см. приложение).

Корреляция между факторами, имеющими наибольший вес представлена в таблице D.6 (см. приложение).

Как следует из таблицы D.6 (см. приложение), выделенные нами факторы после вращения (варимакс нормализованный) с наибольшим весом эффективности лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в туберкулезном учреждении ФСИН практически не коррелируют между собой.

В результате анализа полученных значений факторных нагрузок определены математические зависимости исследуемых факторов, см. таблица D.7 (приложение).

Применяя полученные факторы для оценки эффективности лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в туберкулезном учреждении ФСИН, мы существенно сокращаем (с 14 до 6) количество параметров исследования. При этом сохраняется общая информативность об эффективности лечения, так как полученные факторы описывают более 70% (71,9%) частных значений количественных показателей. Следовательно, цель, поставленная в данном исследовании, достигнута.

Проведённое исследование изменения итогового коэффициента эффективности лечения у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией находящихся в туберкулезном учреждении ФСИН от значений частных количественных показателей методами регрессионного анализа, позволили сформировать линейную модель, которая является основанием для применения методов факторного анализа для редукции частных количественных признаков эффективности лечения.

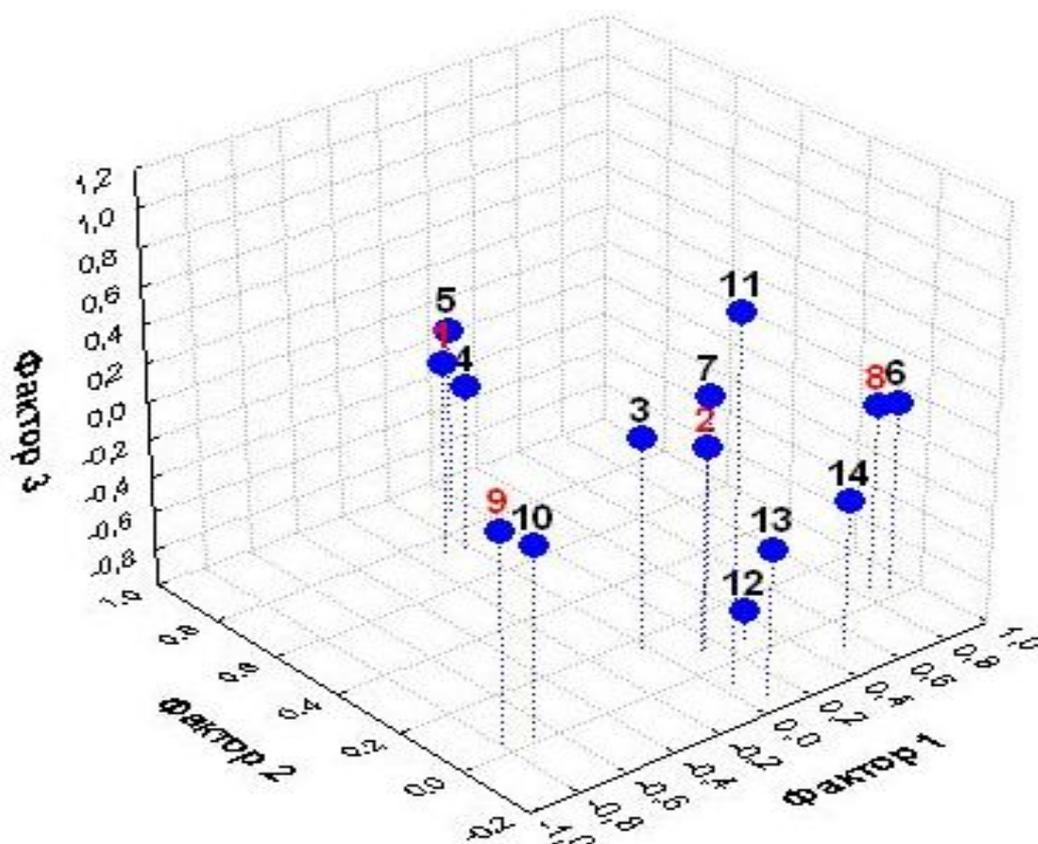


Рисунок 6.7 – Три фактора, вносящих наибольший вес в эффективность лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН, варимакс нормализованный, метод главных компонент (1-возраст, 2-ИМТ, 3-длительность ВИЧ, 4-судимость, 5-тюремный стаж, 6-гемоглобин, 7-лейкоциты, 8-эритроциты, 9-СОЭ, 10-палочкоядерные, 11-сегментоядерные нейтрофилы, 12-лимфоциты, 13-моноциты, 14- CD_4^+ лимфоциты)

Таким образом, прогноз эффективности лечения у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН, при поступлении в стационар, используя количественные показатели, состоит: во-первых, на 20,3% от фактора «красной крови» (сочетание уровня гемоглобина, эритроцитов и СОЭ); во-вторых, на 14,5% от «социального» фактора (сочетание возраста, количества судимостей и общей длительности пребывания в МЛС); в-третьих, на 13,1% от «нейтрофильно-лимфоцитного» фактора (сочетание числа сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов); в-четвёртых, на 8,2% от «моноцитарного» фактора (число моноцитов); в-пятых, от фактора «индекс массы тела (ИМТ)» на 8,2% (значение ИМТ); в-шестых, лишь на 7,5% от «иммунологического» фактора (число CD_4^+ лимфоцитов).

6.4. Количественные факторы, связанные с эффективным лечением у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН

Для исследования факторов, связанных с эффективным лечением у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН нами проведено ниже следующее исследование. Изучены пациенты 1-й группы.

Проведен расчёт ОШ с 95% ДИ признаков для эффективного и неэффективного лечения для качественных признаков. В таблицах 6.15, 6.16 представлены показатели 59 признаков и, для большей наглядности на рисунке 6.8 неэффективного (разделенные на подгруппы: клинические проявления, рентгенологические, микробиологические и другие) и эффективного лечения.

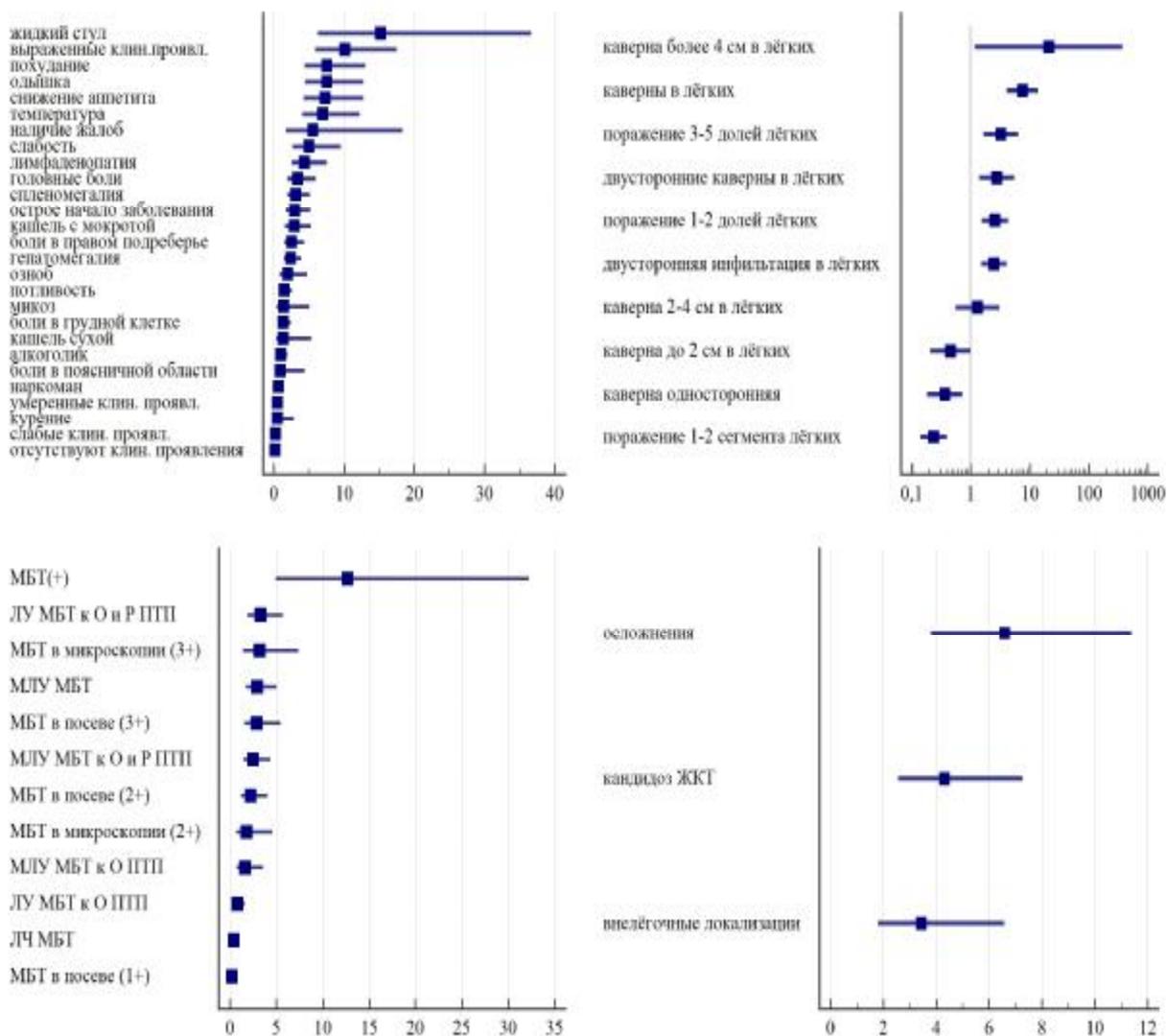


Рисунок 6.8 – Отношение шансов неэффективного лечения для признаков

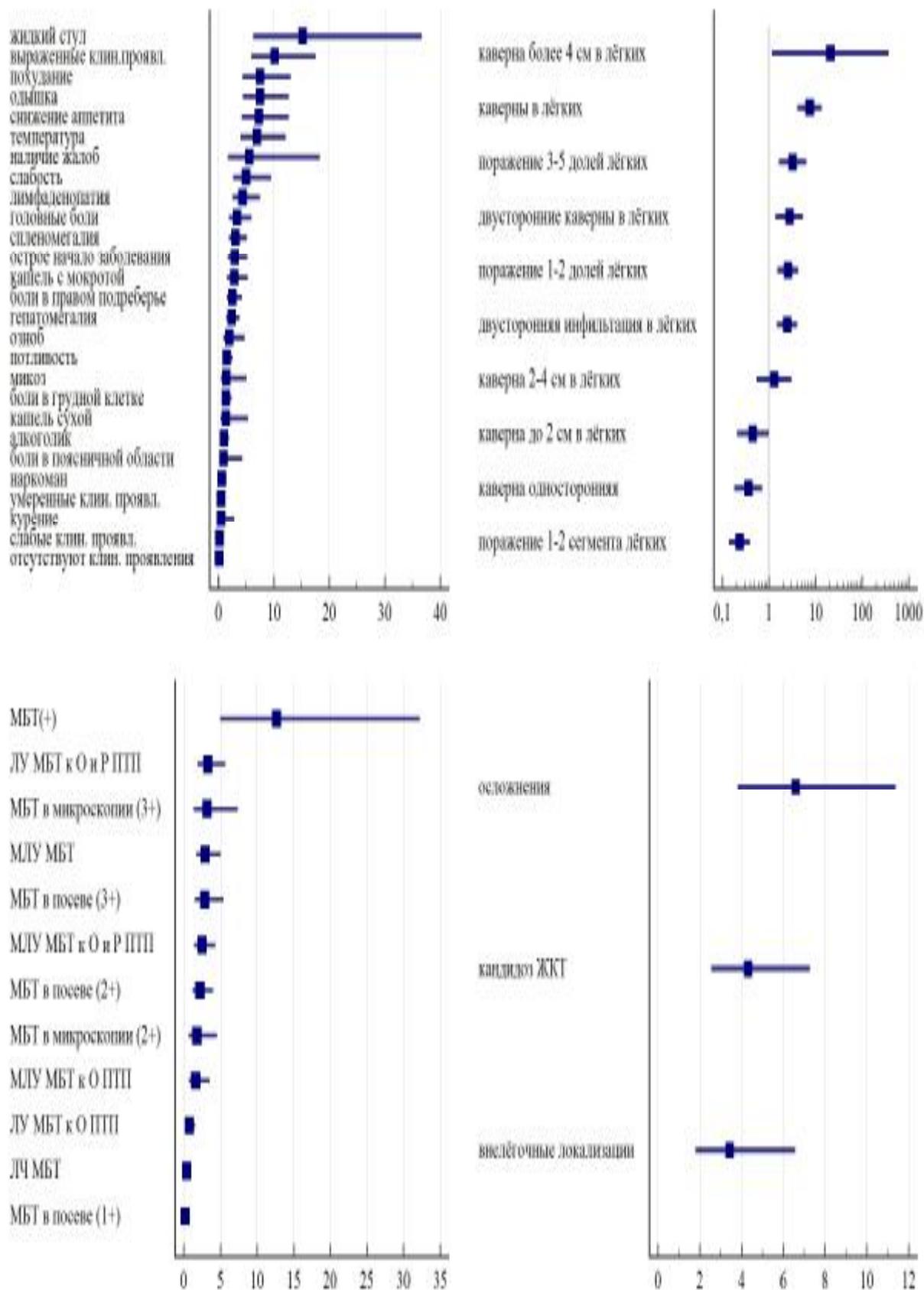


Рисунок 6.8 (продолжение) – Отношение шансов неэффективного лечения для признаков

Таблица 6.13 – Отношение шансов лечения для качественных клинических признаков (неэффективное лечение)

признаки	ОШ (95% ДИ)	P
каверна более 4 см в лёгких	20,9 (1,2 - 376,9)	0,0394
жидкий стул	15,2 (6,3 - 36,7)	< 0,0001
МБТ(+)	12,7 (5,0 - 32,2)	< 0,0001
выраженные клинические проявления	10,2 (5,9 - 17,6)	< 0,0001
каверна в лёгком	7,5 (4,1 - 13,8)	< 0,0001
похудание	7,5 (4,3 - 13,0)	< 0,0001
одышка	7,5 (4,4 - 12,7)	< 0,0001
снижение аппетита	7,3 (4,2 - 12,8)	< 0,0001
лихорадка	7,0 (4,0 - 12,2)	< 0,0001
осложнения	6,6 (3,8 - 11,4)	< 0,0001
наличие жалоб	5,5 (1,7 - 18,3)	0,005
слабость	5,0 (2,7 - 9,5)	< 0,0001
лимфаденопатия	4,4 (2,5 - 7,5)	< 0,0001
кандидоз ЖКТ	4,3 (2,6 - 7,3)	< 0,0001
внелёгочные локализации	3,4 (1,8 - 6,6)	0,0002
головные боли	3,4 (1,9 - 6,0)	< 0,0001
ЛУ МБТ к О и Р ПТП	3,3 (1,9 - 5,7)	< 0,0001
поражение 3-5 долей лёгких	3,2 (1,6 - 6,3)	0,0006
МБТ в микроскопии (3+)	3,2 (1,4 - 7,4)	0,0069
спленомегалия	3,1 (1,9 - 5,1)	< 0,0001
острое начало заболевания	2,9 (1,7 - 5,2)	0,0002
МЛУ МБТ	2,9 (1,7 - 5,1)	0,0001
МБТ в посеве (3+)	2,9 (1,5 - 5,4)	0,0011
кашель с мокротой	2,9 (1,6 - 5,3)	0,0007
двусторонние каверны в лёгких	2,7 (1,4 - 5,5)	0,0039
поражение 1-2 долей лёгких	2,6 (1,5 - 4,3)	0,0004
боли в правом подреберье	2,5 (1,5 - 4,3)	0,0009
МЛУ МБТ к О и Р ПТП	2,5 (1,4 - 4,3)	0,0014
двусторонняя инфильтрация в лёгких	2,5 (1,5 - 4,1)	0,0005
гепатомегалия	2,4 (1,4 - 3,9)	0,0007
МБТ в посеве (2+)	2,2 (1,2 - 4,1)	0,0071
озноб	2,0 (0,8 - 4,7)	0,1227
МБТ в микроскопии (2+)	1,8 (0,7 - 4,6)	0,2253
МЛУ МБТ к О ПТП	1,6 (0,7 - 3,6)	0,2261
потливость	1,5 (0,9 - 2,6)	0,1518
микоз	1,4 (0,4 - 5,1)	0,6017
боли в грудной клетке	1,4 (0,8 - 2,4)	0,2829
кашель сухой	1,4 (0,3 - 5,3)	0,6677
каверна 2-4 см в лёгких	1,3 (0,5 - 3,1)	0,556

Продолжение таблицы 6.13

алкоголик	1,0 (0,5 - 1,9)	0,898
боли в поясничной области	0,9 (0,2 - 4,4)	0,8862
ЛУ МБТ к О ПТП	0,8 (0,4 - 1,6)	0,5716
наркоман	0,6 (0,3 - 1,4)	0,2288
умеренные клинические проявления	0,5 (0,3 - 0,9)	0,0297
курение	0,5 (0,1 - 2,9)	0,4181
каверна до 2 см в лёгких	0,5 (0,2 - 1,0)	0,0492
ЛЧ МБТ	0,4 (0,2 - 0,8)	0,0057
каверна односторонняя	0,4 (0,2 - 0,7)	0,0039
поражение 1-2 сегмента лёгких	0,2 (0,1 - 0,4)	< 0,0001
МБТ в посеве (1+)	0,2 (0,1 - 0,4)	< 0,0001
слабые клинические проявления	0,2 (0,1 - 0,4)	< 0,0001
отсутствуют клинические проявления	0,1 (0,02 до 0,5)	0,0037

Таблица 6.14 – Отношение шансов лечения для качественных клинических признаков (эффективное лечение)

признаки	ОШ (95% ДИ)	P
отсутствуют клинические проявления	8,4 (2,0 - 35,4)	0,0037
слабые клинические проявления	4,8 (2,3 - 10,0)	< 0,0001
поражение 1-2 сегмента лёгких	4,3 (2,5 - 7,3)	< 0,0001
МБТ в микроскопии (1+)	3,2 (1,6 - 6,4)	0,0009
ЛЧ МБТ	2,3 (1,3 - 4,3)	0,0057
умеренные клинические проявления	1,9 (1,1 - 3,5)	0,0297
ЛУ МБТ к О ПТП	1,2 (0,6 - 2,4)	0,5716

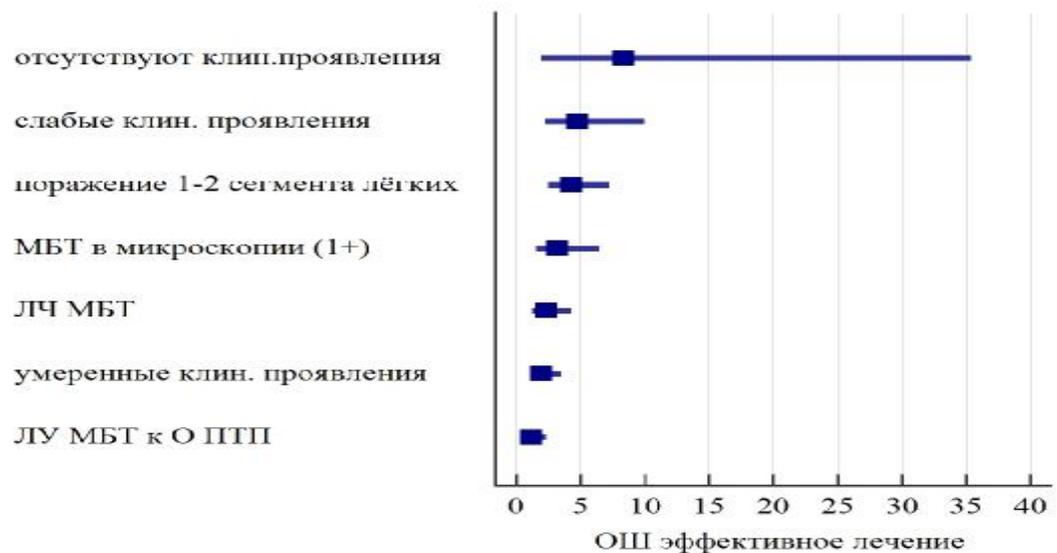


Рисунок 6.9 – Отношение шансов эффективного лечения для признаков

На рисунке 6.12. представлены признаки с наибольшей площадью под кривой ROC (AUC).

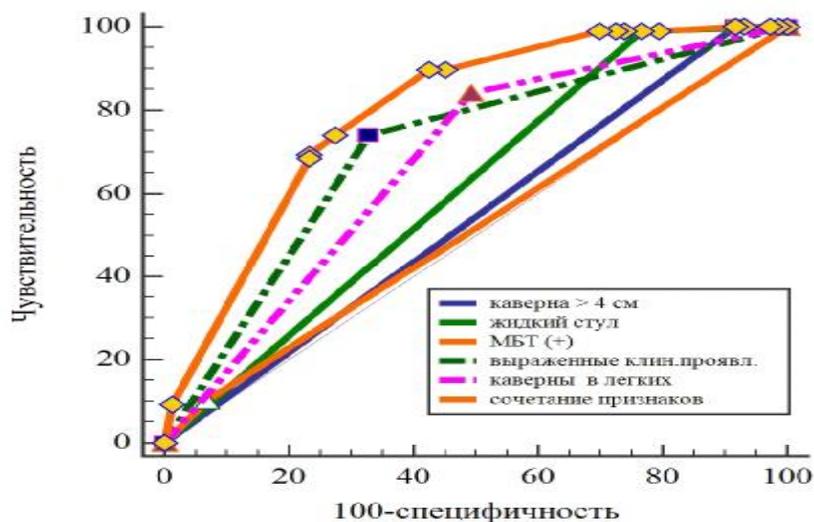


Рисунок 6.10 – ROC-кривые для признаков с наибольшей площадью под кривой и сочетание данных признаков

Согласно нашим данным при поступлении больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебное учреждение ФСИН наличие каверны более 4 см в лёгких при фиксации других переменных увеличивает ОШ неэффективного результата лечения в 20,9 раз ($P=0,0394$). В свою очередь жалобы на жидкий стул у пациента увеличивает ОШ неэффективного результата лечения в 15,2 раза ($P<0,0001$), наличие бактериовыделения в 12,7 раз ($P<0,0001$), выраженных клинических проявлений в 10,2 раза ($P<0,0001$), каверны в лёгком в 7,5 раз ($P<0,0001$) и т.д. При этом часть признаков увеличивает ОШ эффективного результата лечения: отсутствие клинических проявлений в 8,4 ($P=0,0037$), слабые клинические проявления в 4,8 ($P<0,0001$), поражение 1-2 сегмента лёгких в 4,3 ($P<0,0001$), МБТ в микроскопии (1+) в 3,2 ($P=0,0009$), ЛЧ МБТ в 2,3 ($P=0,0057$), умеренные клинические проявления в 1,9 ($P=0,0297$), ЛУ МБТ к О ППП в 1,2 раза см. таблица 6.14 [14].

Таким образом, вероятность неэффективного лечения при поступлении больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебное учреждение ФСИН статистически значимо зависит от ряда качественных признаков: ОШ наличие

каверны более 4 см в лёгких в 20,9 раз выше ($P=0,0394$), бактериовыделения в 12,7 раз выше ($P<0,0001$), выраженных клинических проявлений в 10,2 раза выше ($P<0,0001$), каверны в лёгком в 7,5 раз ($P<0,0001$), внелёгочных локализаций туберкулёза в 3,4 раз выше ($P=0,0002$), ЛУ МБТ к О и Р ПТП в 3,3 раза выше ($P<0,0001$), МЛУ МБТ в 2,9 раз выше ($P=0,0001$). А также от характера жалоб пациента и данных осмотра: жалобы на жидкий стул в 15,2 раза выше ($P<0,0001$), похудание и одышка по 7,5 раз выше ($P<0,0001$), слабость в 5,0 раз выше ($P<0,0001$), лимфаденопатия выше в 4,4 раз выше ($P<0,0001$), чем при их отсутствии у больного. При этом напротив, наличие следующих признаков: отсутствие клинических проявлений в 8,4 раз ($P=0,0037$), слабые клинические проявления в 4,8 раз ($P<0,0001$), поражение 1-2 сегмента лёгких в 4,3 раз ($P<0,0001$), МБТ в микроскопии (1+) в 3,2 раз ($P=0,0009$), ЛЧ МБТ в 2,3 раз ($P=0,0057$), умеренные клинические проявления в 1,9 раз ($P=0,0297$) увеличивает вероятность эффективного лечения больного.

6.5. Сравнительная эффективность лечения туберкулеза с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от вида ЛУ возбудителя

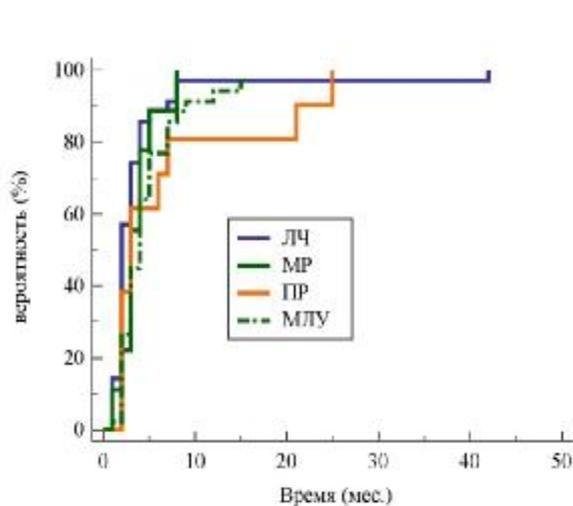
Исследовались 239 больных туберкулезом лёгких с сочетанной ВИЧ-инфекцией 1-й группы и 121 больной без ВИЧ-инфекцией 3-й группы (группа сравнения) (см. главу 2.3). У всех пациентов были обнаружены МБТ методом посева и определялась ЛУ МБТ к противотуберкулезным препаратам.

Предикторных переменных в нашем исследовании будет четыре - это вид обнаруженной ЛУ МБТ: ЛЧ МБТ, МБТ с МР, МБТ с ПР, МБТ с МЛУ (см главу 2.3). Пациенты с ШЛУ МБТ входили в группу с МЛУ МБТ.

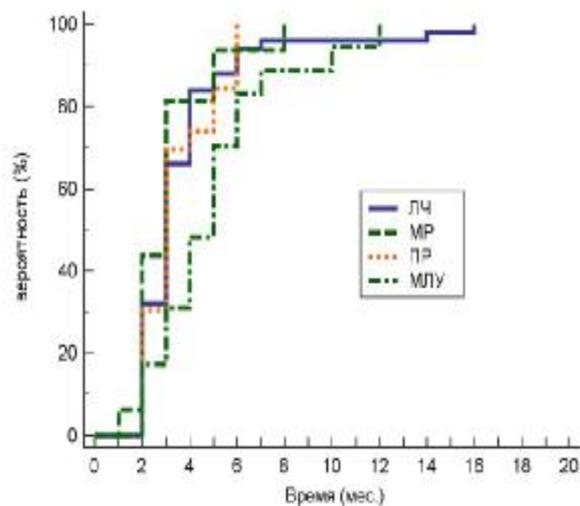
Учитывая, что предикторных переменных будет четыре, соответственно будет четыре кривых выживания к которым можно применить методы проверки гипотез. Результаты представлены в виде таблиц и рисунков (см. ниже).

Таблица 6.15 – Сводка случаев, медианное время вероятности прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии

подгруппы		Число событий (лечение эффективное) %, n	Число цензурированных (лечение неэффективное)%, n	Ме , 95% ДИ (мес.)
ЛЧ МБТ	ВИЧ+ (n=35)	100,0%, 35	0,0%, 0	2, от 2 до 3
	ВИЧ-(n=53)	96,2%, 51	3,77% , 2	3, от - до -
МР МБТ	ВИЧ+(n=9)	100,0%, 9	0,0%, 0	3, от 3 до 4
	ВИЧ-(n=16)	100%, 16	0,0%, 0	3, от 2 до -
ПР МБТ	ВИЧ+(n=13)	92,3%, 12	7,7%, 1	3, от 2 до 7
	ВИЧ-(n=23)	91,3%, 21	8,7%, 2	3, от - до -
МЛУ МБТ	ВИЧ+(n=45)	88,9%, 40	11,1%, 5	4, от 3 до 5
	ВИЧ-(n=29)	89,7%, 26	10,34%, 3	5, от 4 до -
Общее	ВИЧ+(n=102)	94,1%, 96	5,9%, 6	3, от 3 до 4
	ВИЧ-(n=121)	94,2%, 114	5,8%, 7	3, от - до -



а



б

Рисунок 6.11 – Вероятность прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии в зависимости от вида ЛУ МБТ, а - ВИЧ(+), б - ВИЧ(-)

Сравнение кривых (лог-ранговый критерий) вероятности прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии в зависимости от вида ЛУ МБТ при ВИЧ(-): χ^2 - 5,581 (DF=3), P = 0,134, при ВИЧ(+): χ^2 - 8,573, P = 0,036.

Таблица 6.16 – Отношения рисков (столбец/строка) с 95% ДИ для прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии в зависимости от вида ЛУ

	подгруппы	ЛЧ МБТ	МР МБТ	ПР МБТ	МЛУ МБТ
ВИЧ(+)	ЛЧ МБТ	-	0,8 (от 0,4 до 1,8)	0,6 (от 0,3 до 1,2)	0,7 (от 0,4 до 1,1)
	МР МБТ	1,2 от (от 0,5 до 2,6)	-	0,8 (от 0,3 до 1,8)	0,8 (от 0,4 до 1,7)
	ПР МБТ	1,6 (от 0,8 до 3,0)	1,3 (от 0,6 до 3,1)	-	1,0 (от 0,6 до 1,9)
	МЛУ МБТ	1,5 (от 0,9 до 2,4)	1,3 (от 0,6 до 2,7)	1,0 (от 0,5 до 1,7)	-
ВИЧ(-)	ЛЧ МБТ	-	1,3 (от 0,7 до 2,4)	1,0 (от 0,6 до 1,7)	0,6 (от 0,4 до 1,0)
	МР МБТ	0,8 (от 0,4 до 1,5)	-	0,8 (от 0,4 до 1,7)	0,5 (от 0,3 до 1,0)
	ПР МБТ	1,0 (от 0,6 до 1,7)	1,3 (от 0,6 до 2,6)	-	0,6 (от 0,4 до 1,1)
	МЛУ МБТ	1,5 (от 1,0 до 2,4)	2,0 (от 1,0 до 3,8)	1,6 (от 0,9 до 2,7)	-

Таблица 6.17 – Сводка случаев, медианное время вероятности прекращения бактериовыделения по посеву

подгруппы		Число событий (лечение эффективное) %, n	Число цензурированных (лечение неэффективное)%, n	Me, 95% ДИ (мес.)
ЛЧ МБТ	ВИЧ+(n=63)	100,0%, 63	0,0%, 0	3, от 2 до -
	ВИЧ-(n=84)	97,6%, 82	2,4%, 2	3, от - до -
МР МБТ	ВИЧ+(n=13)	100,0%, 13	0,0%, 0	3, от 3 до 4
	ВИЧ-(n=21)	100%, 21	0,0%, 0	3, от - до -
ПР МБТ	ВИЧ+(n=23)	95,7%, 22	4,4%, 1	3, от 2 до -
	ВИЧ-(n=33)	97,0%, 32	3%, 1	3, от - до -
МЛУ МБТ	ВИЧ+(n=59)	96,6%, 57	3,4%, 2	4, от 3 до 5
	ВИЧ-(n=45)	95,6%, 43	4,4%, 2	5, от 4 до -
Общее	ВИЧ+(n=158)	98,1%, 155	1,9%, 3	3, от - до -
	ВИЧ-(n=183)	97,3%, 178	2,7%, 5	3, от 3 до 4

При обнаружении ЛЧ МБТ у больного туберкулезом, с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции, при фиксации других переменных отношение рисков

прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии мокроты выше в 1,5 раза, чем при обнаружении МЛУ МБТ, таблица 6.16.

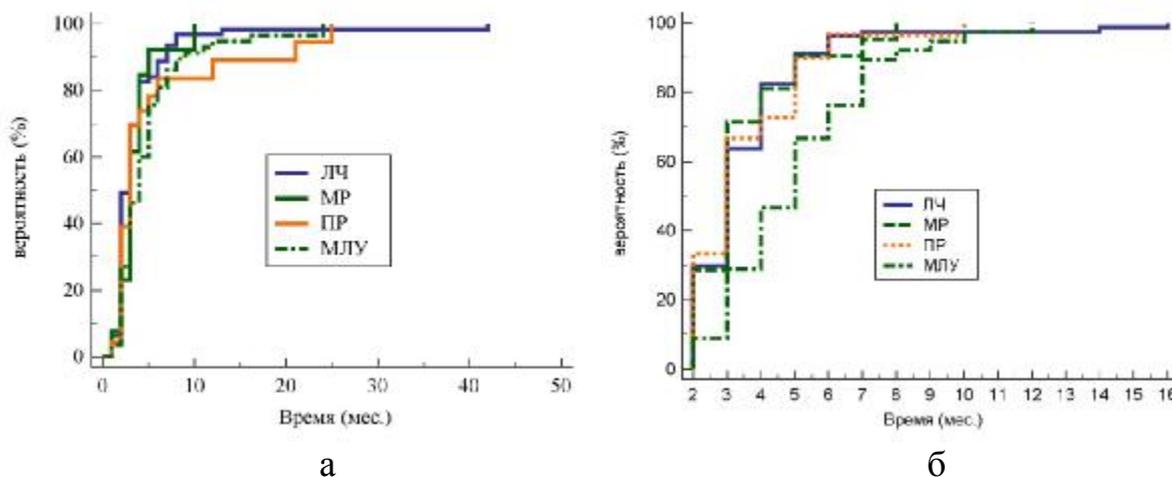


Рисунок 6.12 – Вероятность прекращения бактериовыделения по результатам посева в зависимости от вида ЛУ МБТ, а - ВИЧ(+), б - ВИЧ(-)

Сравнение кривых (лог-ранговый критерий) вероятности прекращения бактериовыделения по результатам посева в зависимости от вида ЛУ МБТ при ВИЧ(+): $\chi^2 - 5,1164$ (DF=3), $P = 0,164$, при ВИЧ(-): $\chi^2 - 15,918$, $P = \mathbf{0,001}$.

Таблица 6.18 – Отношения рисков (столбец/строка) с 95% ДИ для прекращения бактериовыделения по результатам посева в зависимости от вида ЛУ МБТ

подгруппы		ЛЧ МБТ	МР МБТ	ПР МБТ	МЛУ МБТ
ВИЧ(+)	ЛЧ МБТ	-	1,0 (от 0,5 до 1,8)	0,8 (от 0,5 до 1,3)	0,7 (от 0,5 до 1,0)
	МР МБТ	1,1 (от 0,6 до 2,0)	-	0,8 (от 0,4 до 1,7)	0,8 (от 0,4 до 1,4)
	ПР МБТ	1,3 (от 0,8 до 2,1)	1,2 (от 0,6 до 2,5)	-	0,9 (от 0,6 до 1,5)
	МЛУ МБТ	1,4 (от 1,0 до 2,0)	1,3 (от 0,7 до 2,5)	1,1 (от 0,7 до 1,7)	-
ВИЧ(-)	ЛЧ МБТ	-	1,0 (от 0,6 до 1,7)	1,0 (от 0,6 до 1,6)	0,6 (от 0,4 до 0,8)
	МР МБТ	1,0 (от 0,6 до 1,6)	-	1,0 (от 0,5 до 1,8)	0,6 (от 0,3 до 1,0)
	ПР МБТ	1,0 (от 0,6 до 1,6)	1,0 (от 0,6 до 1,9)	-	0,6 (от 0,4 до 0,9)
	МЛУ МБТ	1,7 (от 1,2 до 2,4)	1,8 (от 1,0 до 3,0)	1,7 (от 1,1 до 2,7)	-

При обнаружении ЛЧ МБТ у больного туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, при фиксации других переменных отношение рисков прекращения

бактериовыделения по результатам посева выше в 1,3 раза для ПР МБТ и в 1,4 раза для МЛУ МБТ; без ВИЧ-инфекции для ПР МБТ одинаково и выше в 1,7 раз для МЛУ МБТ, таблица 6.18.

Таблица 6.19 – Сводка случаев, медианное время вероятности закрытия полости(-ей) распада

подгруппы		Число событий (лечение эффективное) %, n	Число цензурированных (лечение неэффективное) %, n	Ме , 95% ДИ (мес.)
ЛЧ МБТ	ВИЧ+(n=38)	97,4%, 37	2,6%, 1	4, от 3 до 5
	ВИЧ-(n=83)	98,8%, 82	1,2%, 1	5, от 4 до -
МР МБТ	ВИЧ+(n=9)	100,0%, 9	0,0%, 0	3, от 2 до 5
	ВИЧ-(n=21)	100%, 21	0,0%, 0	4, от 4 до 5
ПР МБТ	ВИЧ+(n=12)	91,7%, 11	8,3%, 1	5, от 4 до 11
	ВИЧ-(n=32)	100%, 32	0,0%, 0	6, от 5 до -
МЛУ МБТ	ВИЧ+(n=43)	93,0%, 40	7,0%, 3	5, от 3 до 6
	ВИЧ-(n=46)	93,5%, 43	6,5%, 3	6, от 5 до 7
Общее	ВИЧ+(n=102)	95,1%, 97	4,9%, 5	4, от 4 до 5
	ВИЧ-(n=182)	97,8%, 178	2,2%, 4	5, от - до -

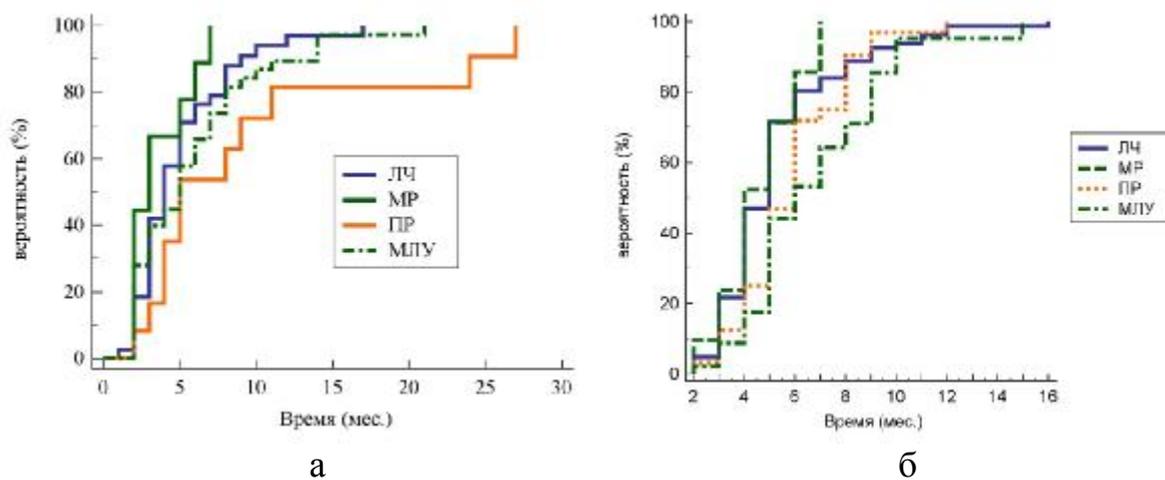


Рисунок 6.13 – Вероятность закрытия полостей распада в лёгких в зависимости от вида ЛУ МБТ, а - ВИЧ(+), б - ВИЧ(-)

Сравнение кривых (лог-ранговый критерий) вероятности закрытия полостей распада в зависимости от вида ЛУ МБТ при ВИЧ(+): χ^2 - 9,269 (DF=3), P = 0,026, при ВИЧ(-): χ^2 - 14,7226, P = **0,002**.

Таблица 6.20 – Отношения рисков (столбец/строка) с 95% ДИ для закрытия полости(-ей) распада в зависимости от вида ЛУ МБТ

подгруппы		ЛЧ МБТ	МР МБТ	ПР МБТ	МЛУ МБТ
ВИЧ(+)	ЛЧ МБТ	-	1,5 (от 0,6 до 3,9)	0,5 (от 0,3 до 0,9)	0,8 (от 0,5 до 1,3)
	МР МБТ	0,7 (от 0,3 до 1,7)	-	0,3 (от 0,1 до 0,9)	0,5 (от 0,2 до 1,4)
	ПР МБТ	1,9 (от 1,1 до 3,4)	2,9 (от 1,1 до 7,8)	-	1,6 (от 0,9 до 2,8)
	МЛУ МБТ	1,2 (от 0,8 до 1,9)	1,8 (от 0,7 до 4,6)	0,6 (от 0,4 до 1,1)	-
ВИЧ(-)	ЛЧ МБТ	-	1,4 (от 0,8 до 2,4)	0,8 (от 0,5 до 1,2)	0,6 (от 0,4 до 0,9)
	МР МБТ	0,7 (от 0,4 до 1,3)	-	0,6 (от 0,3 до 1,2)	0,5 (от 0,3 до 0,8)
	ПР МБТ	1,2 (от 0,8 до 1,8)	1,6 (от 0,9 до 3,1)	-	0,8 (от 0,5 до 1,2)
	МЛУ МБТ	1,6 (от 1,1 до 2,2)	2,2 (от 1,2 до 3,9)	1,3 (от 0,9 до 2,0)	-

При обнаружении ЛЧ МБТ у больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией, при фиксации других переменных отношение рисков закрытия полости(-ей) распада выше в 1,9 для ПР МБТ, выше в 1,2 раза для МЛУ МБТ; без ВИЧ-инфекции выше в 1,2 раза для ПР МБТ и выше в 1,6 раза для МЛУ МБТ, таблица 6.20.

Прекращение бактериовыделения по микроскопии мокроты у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от вида ЛУ МБТ более вероятно в 1,5 раза для ЛЧ МБТ и произойдёт (Ме) на 2 месяц, чем с МЛУ МБТ – на 4 месяц. У больных без ВИЧ-инфекции более вероятно также в 1,5 раза для ЛЧ МБТ и произойдёт (Ме) на 3 месяц, чем с МЛУ МБТ – на 5 месяц без статистически значимого различия, таблица 6.21.

Таблица 6.21 – Эффективность лечения в зависимости от вида ЛУ МБТ

подгруппы	ВИЧ+				ВИЧ-			
	ЛЧ	МР	ПР	МЛУ	ЛЧ	МР	ПР	МЛУ
Абациллирован по микроскопии (Ме) мес.	2	3	3	4	3	3	3	5
отношение рисков (ЛЧ/....)	-	1,2	1,6	1,5	-	0,8	1,0	1,5
P	0,134				0,036			
Абациллирован по посеву (Ме) мес.	3	3	3	4	3	3	3	5
отношение рисков (ЛЧ/....)	-	1,1	1,3	1,4	-	1,0	1,0	1,7
P	0,164				0,001			
Закрытие деструкции в лёгких (Ме) мес.	4	3	5	5	5	4	6	6
отношение рисков (ЛЧ/....)	-	0,7	1,9	1,2	-	0,7	1,2	1,6
P	0,026				0,002			

Прекращение бактериовыделения по посеву мокроты у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от вида ЛУ МБТ более вероятно в 1,4 раза для ЛЧ МБТ и произойдет (Me) на 3 месяц, чем с МЛУ МБТ – на 4 месяц. У больных без ВИЧ-инфекции более вероятно в 1,7 раз для ЛЧ МБТ и произойдет (Me) на 3 месяц, чем с МЛУ МБТ – на 5 месяц ($P=0,001$), таблица 6.21.

Закрытие полости(-ей) распада у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от вида ЛУ МБТ более вероятно в 1,2 раза для ЛЧ МБТ и произойдет (Me) на 4 месяц, чем с МЛУ МБТ – на 5 месяц. У больных без ВИЧ-инфекции более вероятно в 1,6 раз для ЛЧ МБТ и произойдет (Me) на 5 месяц, чем с МЛУ МБТ – на 6 месяц ($P=0,002$), таблица 6.21 [24].

6.6. Эффективность лечения туберкулеза с ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня иммуносупрессии в лечебном учреждении ФСИН

Исследованы больные 1-й группы ($n=302$) (одна женщина, остальные мужского пола) с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией с известными данными по уровню снижения иммунитета. Предикторных переменных в нашем исследовании будет пять, так как мы выделили пять подгрупп пациентов по степени иммуносупрессии в зависимости от исходного количества CD_4^+ лимфоцитов. Учитывая, что предикторных переменных в нашем исследовании будет пять, соответственно будет пять кривых выживания к которым можно применить методы проверки гипотез.

Таблица 6.22 – Сводка случаев, медианное время вероятности прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии в зависимости от степени иммуносупрессии

подгруппы	Число событий (лечение эффективное) %, n	Число цензурированных (лечение неэффективное) %, n	Me, 95% ДИ (мес.)
1.1 (n=16)	100%, 16	0%, 0	3, от 2 до 4
1.2 (n=19)	89,5%, 17	10,5%, 2	4, от 2 до -
1.3 (n=20)	95%, 19	5%, 1	3, от 2 до 5
1.4 (n=21)	90,5%, 19	9,5%, 2	4, от 3 до 7
1.5 (n=21)	100%, 21	0%, 0	2, от 2 до 3
Общее (n=97)	94,9%, 92	5,1%, 5	3, от 3 до 4

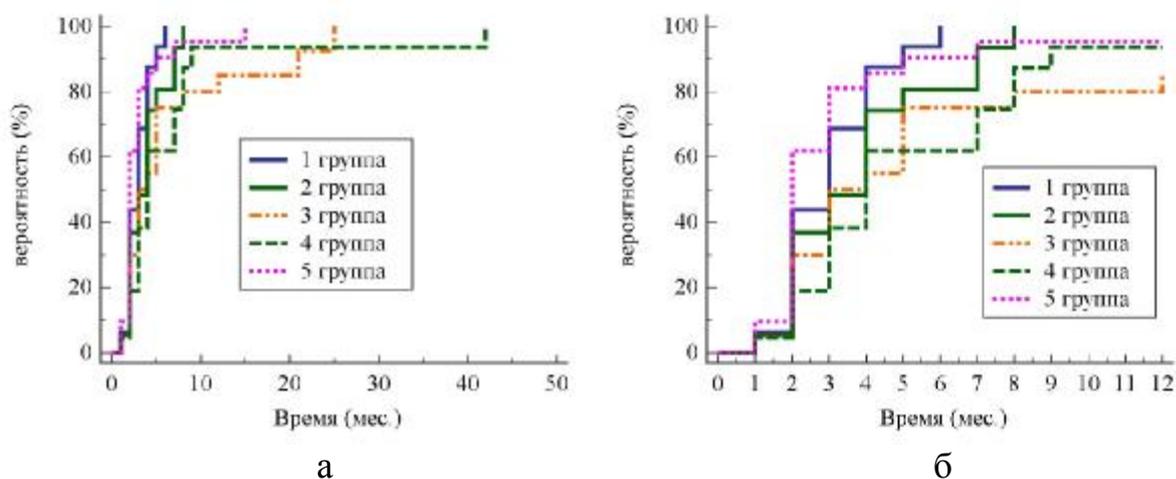


Рисунок 6.14 – Вероятность прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии в зависимости от степени иммуносупрессии, а - за весь срок лечения, б - за 12 месяцев лечения

Сравнение кривых (лог-ранговый критерий) вероятности прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии: χ^2 - 13,125 (DF=4), P = 0,011 (с учётом поправки на множественные сравнения).

Таблица 6.23 – Отношения рисков (столбец/строка) с 95% ДИ для прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии в зависимости от степени иммуносупрессии

подгруппы	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5
1.1	-	0,7 (от 0,3 до 1,6)	0,5 (от 0,3 до 1,1)	0,5 (от 0,3 до 1,0)	1,0 (от 0,5 до 2,3)
1.2	1,3 (от 0,6 до 2,9)	-	0,7 (от 0,4 до 1,4)	0,7 (от 0,4 до 1,3)	1,4 (от 0,7 до 2,9)
1.3	1,9 (от 0,9 до 3,8)	1,4 (от 0,7 до 2,6)	-	0,9 (от 0,5 до 1,6)	1,9 (от 1,0 до 3,7)
1.4	2,0 (от 1,0 до 3,9)	1,5 (от 0,8 до 2,7)	1,1 (от 0,6 до 1,8)	-	2,0 (от 1,1 до 3,9)
1.5	1,0 (от 0,4 до 2,1)	0,7 (от 0,3 до 1,5)	0,5 (от 0,3 до 1,0)	0,5 (от 0,3 до 1,0)	-

Отношения рисков прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии разнообразны и неоднозначны. Так для 1-й подгруппы риск прекращения бактериовыделения ниже и варьируется от 0,5 до 0,7 раз по сравнению со 2-4-й подгруппами и риск равен – 1,0 по сравнению с 5-й подгруппой, таблица 6.23.

Таблица 6.24 – Сводка случаев, медианное время вероятности прекращения бактериовыделения по посеву в зависимости от степени иммуносупрессии

подгруппы	Число событий (лечение эффективное) %, n	Число цензурированных (лечение неэффективное) %, n	Ме, 95% ДИ (мес.)
1.1 (n=22)	100,0%, 22	0%, 0	3, от 2 до -
1.2 (n=27)	100%, 27	0%, 0	4, от 2 до 5
1.3 (n=31)	93,6%, 29	6,4%, 2	3, от 2 до 5
1.4 (n=32)	100%, 32	0%, 0	3, от 3 до 4
1.5 (n=34)	100%, 34	0%, 0	3, от 2 до -
Общее (n=146)	98,6%, 144	1,4%, 2	3, от - до -

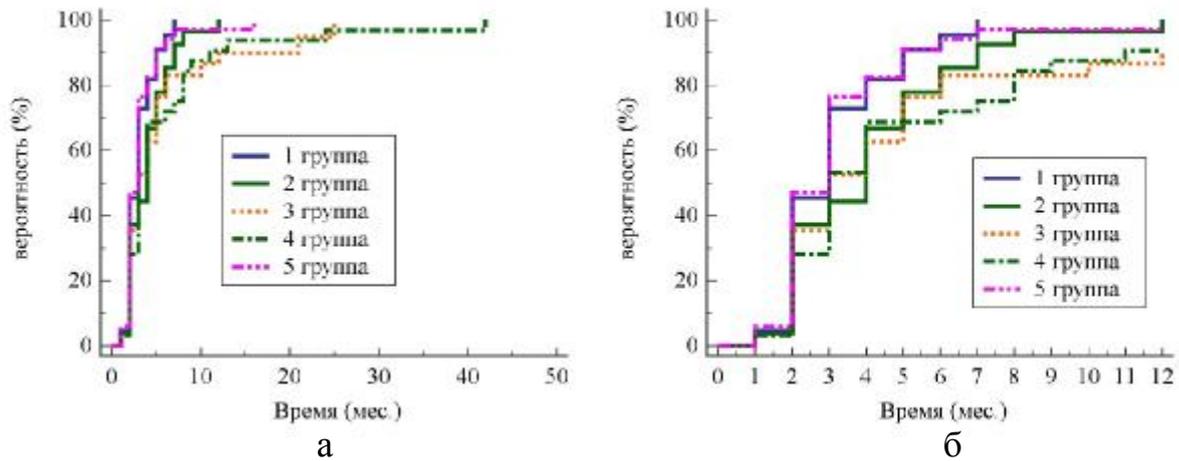


Рисунок 6.15 – Вероятность прекращения бактериовыделения по результатам посева в зависимости от степени иммуносупрессии, а - за весь срок лечения, б - за 12 месяцев лечения

Сравнение кривых (лог-ранговый критерий) вероятности прекращения бактериовыделения по результатам посева у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии: χ^2 - 11,098 (DF=4), P = 0,026 (с учётом поправки на множественные сравнения).

Таблица 6.25 – Отношения рисков (столбец/строка) с 95% ДИ интервалом для прекращения бактериовыделения по результатам посева в зависимости от степени иммуносупрессии

подгруппы	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5
1.1	-	0,7 (от 0,4 до 1,4)	0,6 (от 0,3 до 1,1)	0,6 (от 0,3 до 1,1)	1,0 (от 0,5 до 1,8)
1.2	1,3 (от 0,7 до 2,5)	-	0,8 (от 0,5 до 1,4)	0,8 (от 0,5 до 1,3)	1,3 (от 0,8 до 2,3)
1.3	1,6 (от 0,9 до 2,9)	1,2 (от 0,7 до 2,0)	-	1,0 (от 0,6 до 1,5)	1,6 (от 1,0 до 2,7)
1.4	1,7 (от 0,9 до 3,0)	1,2 (от 0,8 до 2,0)	1,0 (от 0,7 до 1,6)	-	1,7 (от 1,0 до 2,7)
1.5	1,0 (от 0,5 до 1,9)	0,8 (от 0,4 до 1,3)	0,6 (от 0,4 до 1,0)	0,6 (от 0,4 до 1,0)	-

Отношение рисков прекращения бактериовыделения по результатам посева у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени

иммуносупрессии варьируется около 1. Однако для 1-й подгруппы он ниже, чем для остальных в 0,6-1,0 раз, таблица 6.25.

Таблица 6.26 – Сводка случаев, медианное время вероятности закрытия полости(-ей) распада в зависимости от степени иммуносупрессии

подгруппы	Число событий (лечение эффективное) %, n	Число цензурированных (лечение неэффективное) %, n	Me, 95% ДИ (мес.)
1.1 (n=12)	91,7%, 11	8,3%, 1	5, от 4 до 8
1.2 (n=20)	95,0%, 19	5,0%, 1	4, от 2 до 8
1.3 (n=25)	100,0%, 25	0%, 0	4, от 3 до 6
1.4 (n=25)	92,0%, 23	8,0%, 2	4, от 3 до 6
1.5 (n=21)	100,0%, 21	0%, 0	4, от 3 до 5
Общее (n=103)	96,1%, 99	3,9%, 4	4, от 3 до 5

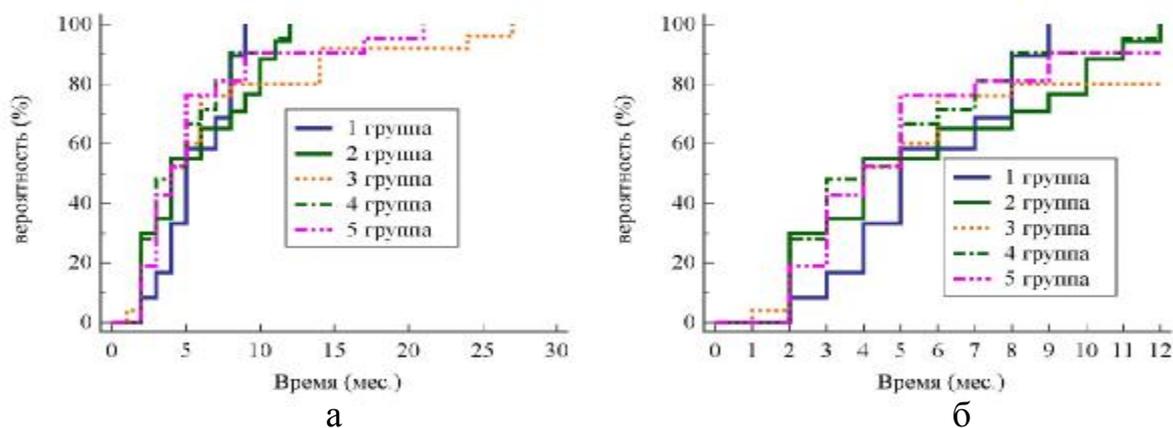


Рисунок 6.16 – Вероятность закрытия полостей распада в лёгких в зависимости от степени иммуносупрессии, а - за весь срок лечения, б - за 12 месяцев лечения

Сравнение кривых (лог-ранговый критерий) вероятности закрытия полостей распада у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии: χ^2 - 1,701 (DF=4), P = 0,791.

Таблица 6.27 – Отношения рисков (столбец/строка) с 95% ДИ для закрытия полости(-ей) распада в зависимости от степени иммуносупрессии

подгруппы	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5
1.1	-	1,0 (от 0,5 до 2,1)	0,9 (от 0,5 до 1,8)	1,2 (от 0,6 до 2,6)	1,1 (от 0,5 до 2,3)
1.2	1,0 (от 0,5 до 2,0)	-	0,9 (от 0,5 до 1,6)	1,2 (от 0,6 до 2,3)	1,1 (от 0,6 до 2,0)
1.3	1,1 (от 0,6 до 2,2)	1,1 (от 0,6 до 2,0)	-	1,4 (от 0,8 до 2,4)	1,2 (от 0,7 до 2,1)
1.4	0,8 (от 0,4 до 1,7)	0,8 (от 0,4 до 1,6)	0,7 (от 0,4 до 1,3)	-	0,9 (от 0,5 до 1,7)
1.5	0,9 (от 0,4 до 1,9)	0,9 (от 0,5 до 1,8)	0,8 (от 0,5 до 1,5)	1,1 (от 0,6 до 2,1)	-

Отношение рисков закрытия полости(-ей) распада существенно не зависит от степени иммуносупрессии у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией, таблица 6.27.

Итоговый результат исследования представлен в таблице 6.28.

Таблица 6.28 – Эффективность лечения в зависимости от степени иммуносупрессии

подгруппы по числу CD ₄ ⁺ лимфоцитов (кл/мкл)	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5
	< 100	100-199	200-349	350-499	500 и>
Абациллирован по микроскопии (Ме) мес.	3	4	3	4	2
отношение рисков (1-я/...)	-	1,3	1,9	2,0	1,0
P	0,011				
Абациллирован по посеву (Ме) мес.	3	4	3	3	3
отношение рисков (1-я/...)	-	1,3	1,6	1,7	1,0
P	0,026				
Закрытие деструкции в лёгких (Ме) мес.	5	4	4	4	4
отношение рисков (1-я/...)	-	1,0	1,1	0,8	0,9
P	0,791				

Различие во времени прекращения бактериовыделения по микроскопии мокроты у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от степени иммуносупрессии статистически не значимо и быстрее произойдет у больных с числом CD₄⁺ лимфоцитов более 500 кл/мкл – на 2 месяц (Ме), однако с таким же ОР как и при числе CD₄⁺ лимфоцитов менее 100 кл/мкл, но на 3 месяц.

Различие во времени прекращения бактериовыделения по посеву мокроты у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от степени иммуносупрессии статистически не значимо и произойдет одновременно у больных как с числом CD_4^+ лимфоцитов более 500 так и менее 100 кл/мкл – на 3 месяц (Ме), с $OR=1,0$.

Различие во времени закрытия полости(-ей) распада у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН от степени иммуносупрессии статистически не значимо и быстрее произойдет у больных с числом CD_4^+ лимфоцитов более 500 кл/мкл – на 4 месяц (Ме), с $OR=0,9$, чем у больных с числом CD_4^+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл - на 5 месяц, таблица 6.28.

6.7. Эффективность лечения туберкулеза с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от приёма АРВТ

Исследовались все больные туберкулезом 1-й группы (n=363) с ВИЧ-инфекцией. Предикторных переменных в нашем исследовании будет две (соответственно две подгруппы исследованных) – это регулярный приём АРВТ или отказ или не регулярный приём АРВТ пациентом: 1-я подгруппа – регулярный приём АРВТ (n=135); 2-я подгруппа – отказ или не регулярный приём АРВТ пациентом (n=228).

Учитывая, что предикторных переменных в нашем исследовании будет две, соответственно будет две кривых выживания к которым можно применить методы проверки гипотез. Результаты представлены далее в виде таблиц и рисунков.

Таблица 6.29 – Сводка случаев и медианное время вероятности прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии

подгруппы	Число событий (лечение эффективное) %, n	Число цензурированных (лечение неэффективное) %, n	Me , 95% ДИ (мес.)
1-я (n=51)	96,1%, 49	3,9%, 2	3, от 3 до 4
2-я (n=51)	92,2%, 47	7,8%, 4	3, от 2 до -
Общее (n=102)	94,1%, 96	5,9%, 6	3, от 3 до 4

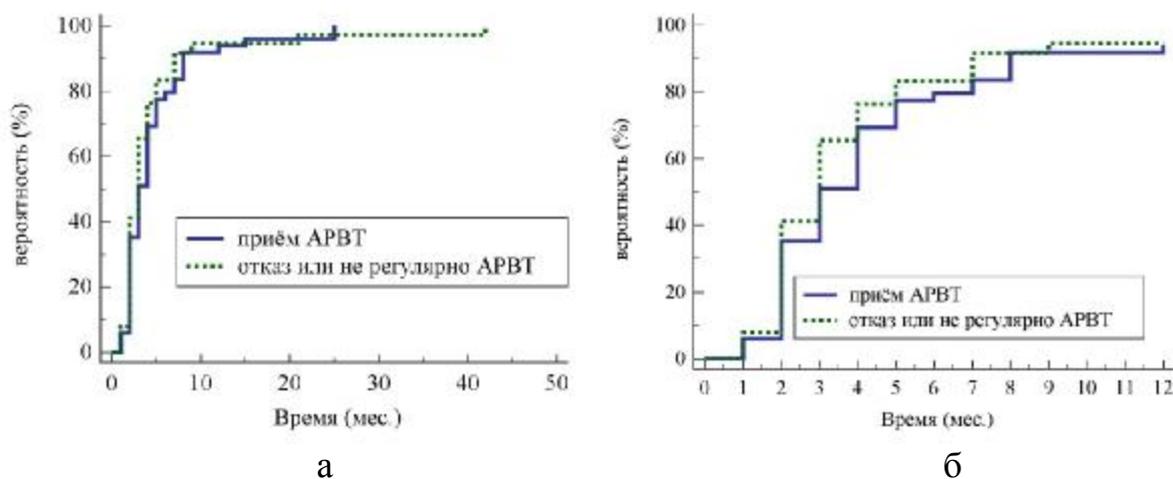
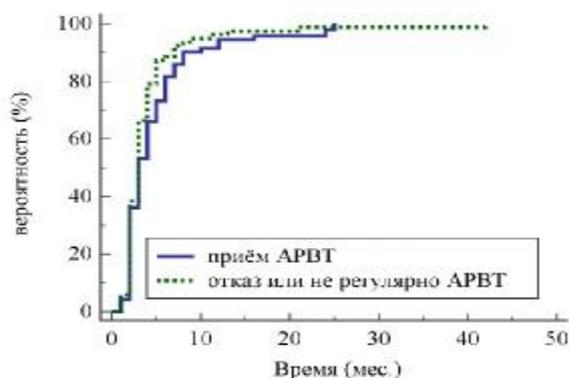


Рисунок 6.17 – Вероятность прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии в зависимости от регулярного приёма или отказа от приёма (не регулярного), а - за весь срок лечения, б - за 12 месяцев лечения

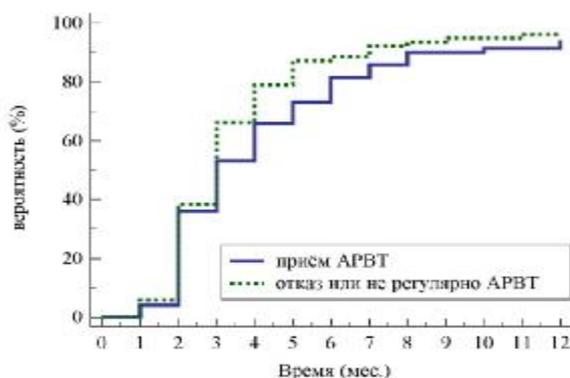
Сравнение кривых (лог-ранговый критерий) вероятности прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии в зависимости от регулярного приёма или отказа (не регулярного) от приёма АРВТ: $\chi^2 - 0,622$ (DF=1), P = 0,430.

Таблица 6.30 – Сводка случаев и медианное время вероятности прекращения бактериовыделения по посеву

подгруппы	Число событий (лечение эффективное) %, n	Число цензурированных (лечение неэффективное) %, n	Me , 95% ДИ (мес.)
1-я (n=72)	97,2%, 70	2,8%, 2	3, от 3 до 4
2-я (n=86)	98,8%, 85	1,2%, 1	3, от - до -
Общее (n=158)	98,1%, 155	1,9%, 3	3, от - до -



а



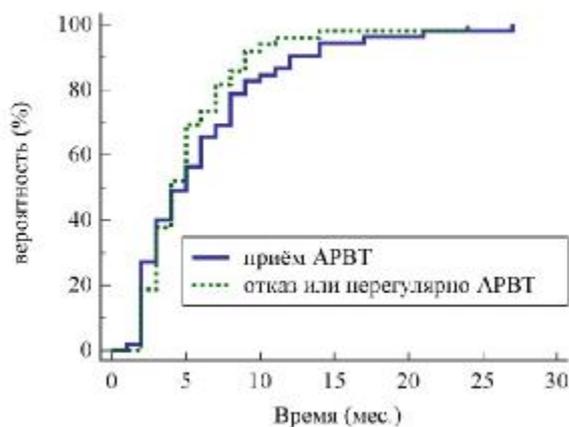
б

Рисунок 6.18 – Вероятность прекращения бактериовыделения по результатам посева в зависимости от регулярного приёма или отказа (не регулярного) от приёма АРВТ, а - за весь срок лечения, б - за 12 месяцев лечения

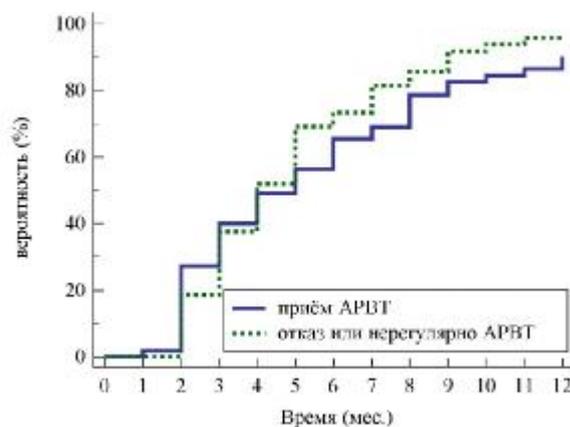
Сравнение кривых (лог-ранговый критерий) вероятности прекращения бактериовыделения по результатам посева в зависимости от регулярного приёма или отказа (не регулярного) от приёма АРВТ: $\chi^2 - 2,270$ (DF=1), P = 0,132.

Таблица 6.31 – Сводка случаев и медианное время вероятности закрытия полости(-ей) распада

подгруппы	Число событий (лечение эффективное) %, n	Число цензурированных (лечение неэффективное) %, n	Ме , 95% ДИ (мес.)
1-я (n=55)	98,2%, 54	1,8%, 1	5, от 3 до 6
2-я (n=59)	91,5%, 54	8,5%, 5	4, от 3 до 5
Общее (n=114)	94,7%, 108	5,3%, 6	4, от 4 до 5



а



б

Рисунок 6.19 – Вероятность закрытия полостей распада в лёгких в зависимости от регулярного приёма или отказа (не регулярного) от приёма АРВТ, а - за весь срок лечения, б - за 12 месяцев лечения

Сравнение кривых (лог-ранговый критерий) вероятности закрытия полостей распада в зависимости от регулярного приёма или отказа (не регулярного) от приёма АРВТ: $\chi^2 - 1,084$ (DF=1), P = 0,298.

Таблица 6.32 – Отношения рисков (столбец/строка) с 95% ДИ событий в зависимости от регулярного приёма или отказа от приёма (не регулярного) АРВТ

подгруппы по приёму АРВТ	подгруппы	1-я	2-я
прекращение бактериовыделения по микроскопии	1-я	-	1,1 (от 0,8 до 1,7)
	2-я	0,9 (от 0,6 до 1,3)	-
прекращение бактериовыделения по посеву	1-я	-	1,2 (от 0,9 до 1,7)
	2-я	0,8 (от 0,6 до 1,1)	-
закрытие полости(-ей) распада	1-я	-	1,2 (от 0,8 до 1,7)
	2-я	0,8 (от 0,6 до 1,2)	-

Отношение рисков прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии в зависимости от регулярного приёма или отказа (не регулярного) от приёма АРВТ 1-й подгруппы ко 2-й 0,9, по результатам посева – 0,8, закрытия полости(-ей) распада – 0,8, таблица 6.32.

Итоговый результат исследования представлен в таблице 6.33.

Таблица 6.33 – Эффективность лечения в зависимости от регулярного приёма или отказа от приёма (не регулярного) АРВТ

подгруппы	с АРВТ	не регулярно или отказ от АРВТ
Абациллирован по микроскопии (Ме) мес.	3	3
P	0,430	
Абациллирован по посеву (Ме) мес.	3	3
P	0,132	
Закрытие деструкции в лёгких (Ме) мес.	5	4
P	0,298	

Различия во времени прекращения бактериовыделения по микроскопии мокроты у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от регулярного приёма или отказа от приёма (не

регулярного) АРВТ нет и статистически не значимо – на 3 месяц (Ме), по посеву мокроты также нет и статистически не значимо – на 3 месяц (Ме). Различие во времени закрытия полости(-ей) распада статистически не значимо и быстрее произойдет у отказывающихся от АРВТ – на 4 месяц (Ме), чем у принимающих АРВТ - на 5 месяц. Данный парадоксальный факт имеет лишь одно объяснение: противовирусную терапию регулярно принимали пациенты с более тяжёлым клиническим состоянием: с наличием жалоб и объективными проявлениями заболевания. Пациенты с относительно высоким уровнем иммунитета, не имеющие выраженных проявлений заболевания к приёму АРВТ относились менее серьёзно, таблица 6.35.

6.8. Эффективность лечения впервые выявленного, рецидива, хронического течения туберкулеза с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН

Исследованы все больные 1-й группы (n=363) (одна женщина, остальные мужского пола) с туберкулезом с ВИЧ-инфекцией.

Предикторных переменных в нашем исследовании будет три. Это подгруппы пациентов в зависимости от времени обнаружения и течения туберкулеза (см. главу 2.3). Соответственно будет три кривых выживания, к которым можно применить методы проверки гипотез. Результаты представлены в виде таблиц и рисунков.

Таблица 6.34 – Сводка случаев, медианное время вероятности событий в зависимости от времени обнаружения и течения туберкулеза

	подгруппы	Число событий (лечение эффективное) %, n	Число цензурированных (лечение неэффективное) %, n	Me, 95% ДИ (мес.)
прекращение бактериовыде- ления по микроскопии	1а (n=77)	98,7%, 76	1,3%, 1	3, от 2 до -
	1б (n=21)	85,7%, 18	14,3%, 3	4, от 3 до 5
	1в (n=4)	50%, 2	50%, 2	25, от 2 до -
	Общее (n=102)	94,1%, 96	5,9%, 6	3, от 3 до 4
прекращение бактериовыде- ления по посеву	1а (n=119)	100,0%, 119	0%, 0	3, от - до -
	1б (n=33)	93,9%, 31	6,1%, 2	3, от 2 до 4
	1в (n=6)	83,3%, 5	16,7%, 1	3, от 3 до 25
	Общее (n=158)	98,1%, 155	1,9%, 3	3, от - до -
закрытие полости(-ей) распада	1а (n=80)	96,3%, 77	3,7%, 3	4, от 4 до 5
	1б (n=26)	100%, 26	0%, 0	4, от 3 до 5
	1в (n=8)	62,5%, 5	37,5%, 3	5, от 4 до 27
	Общее (n=114)	94,7%, 108	5,3%, 6	4, от 4 до 5

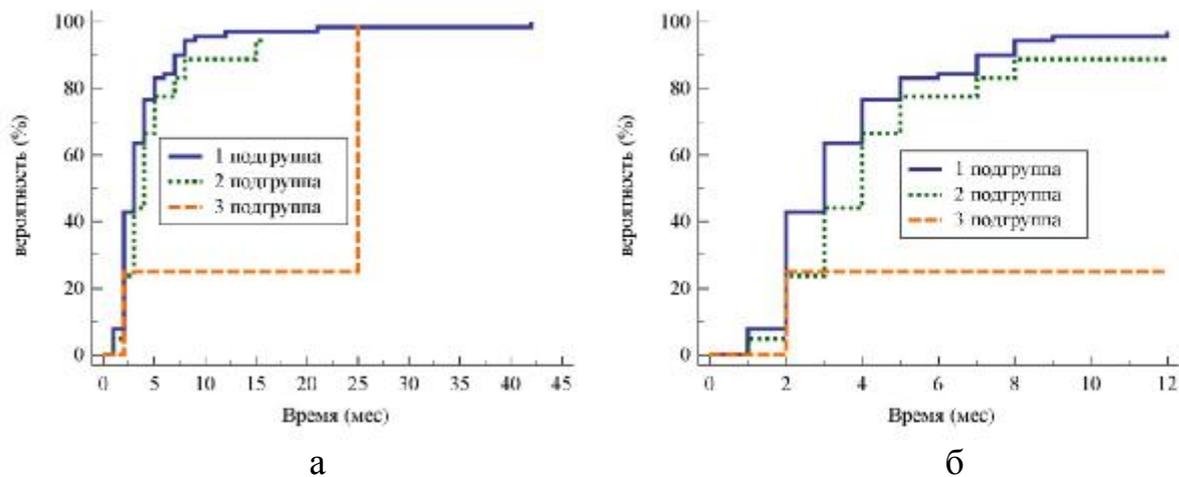


Рисунок 6.20 – Вероятность прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии в зависимости от времени обнаружения и течения туберкулеза, а - за весь срок лечения, б - за 12 месяцев лечения

Сравнение кривых (лог-ранговый критерий) вероятности прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в зависимости от времени обнаружения и течения туберкулеза: χ^2 - 5,336 (DF=2), P = 0,069.

Таблица 6.35 – Отношения рисков (столбец/строка) с 95% ДИ событий в зависимости от времени обнаружения и течения туберкулеза

	подгруппы	1а	1б	1в
прекращение бактериовыделения по микроскопии	1а	-	0,7 (от 0,5 до 1,2)	0,3 (от 0,1 до 0,8)
	1б	1,3 (от 0,8 до 2,2)	-	0,4 (от 0,2 до 1,1)
	1в	3,1 (от 1,3 до 7,4)	2,3 (от 0,9 до 5,9)	-
прекращение бактериовыделения по посеву	1а	-	0,9 (от 0,6 до 1,4)	0,5 (от 0,3 до 1,0)
	1б	1,1 (от 0,7 до 1,6)	-	0,6 (от 0,3 до 1,2)
	1в	1,9 (от 1,0 до 3,7)	1,8 (от 0,8 до 3,7)	-
закрытие полости(-ей) распада	1а	-	1,1 (от 0,7 до 1,8)	0,5 (от 0,3 до 1,1)
	1б	0,9 (от 0,6 до 1,4)	-	0,5 (от 0,2 до 1,0)
	1в	1,9 (от 0,9 до 3,7)	2,1 (от 1,0 до 4,5)	-

Отношение рисков для прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в зависимости от времени обнаружения и течения туберкулеза составляет для впервые выявленного к рецидиву – 1,3, к хроническому течению – 3,1; по посеву: 1,1 и 1,9; закрытие полости(-ей) распада: 0,9 и 1,9 соответственно, таблица 6.35.

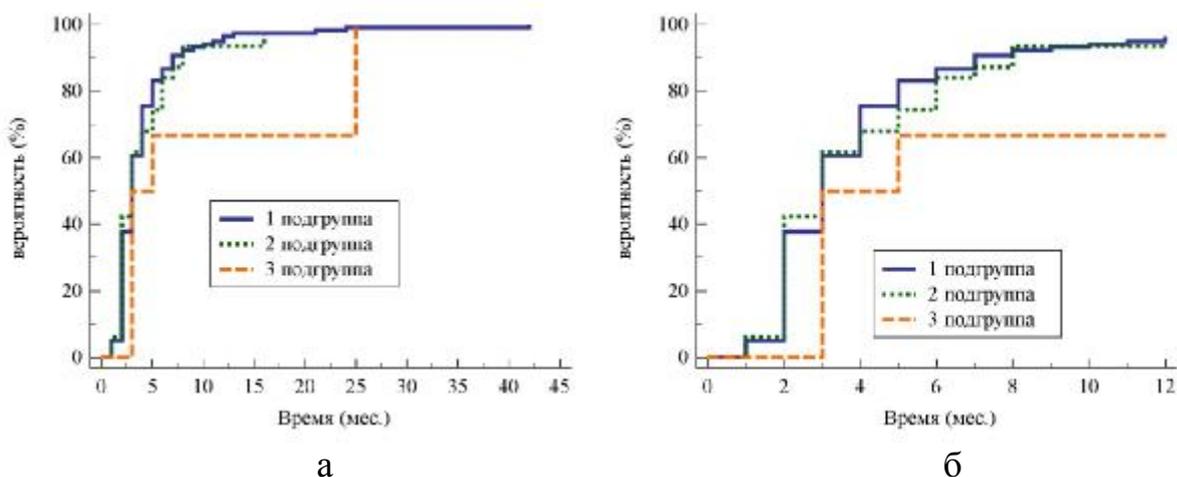


Рисунок 6.21 – Вероятность прекращения бактериовыделения по результатам посева в зависимости от времени обнаружения и течения туберкулеза, а - за весь срок лечения, б - за 12 месяцев лечения

Сравнение кривых (лог-ранговый критерий) вероятности прекращения бактериовыделения по результатам посева у больных туберкулезом с ВИЧ-

инфекцией в зависимости от времени обнаружения и течения туберкулеза: $\chi^2 - 2,780$ (DF=2), P = 0,249.

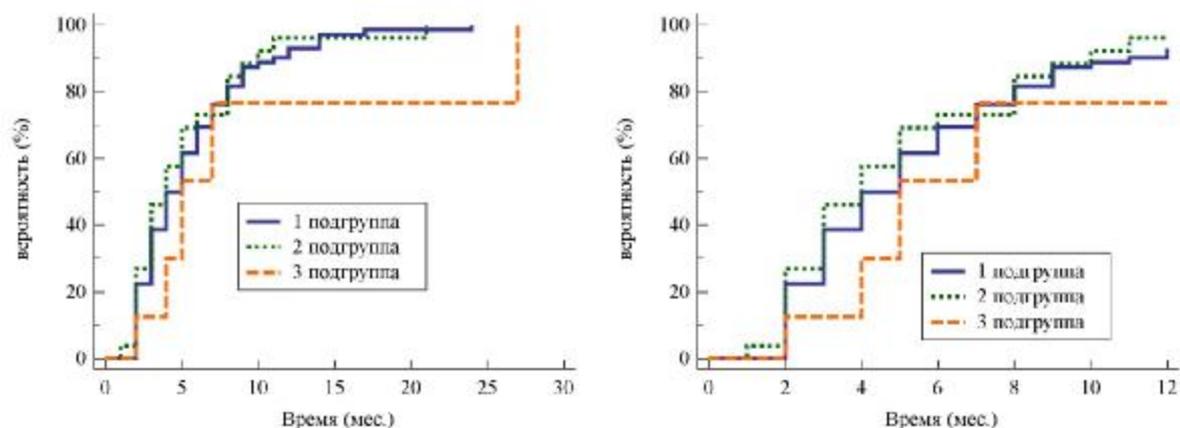


Рисунок 6.22 – Вероятность закрытия полостей распада в лёгких в зависимости от времени обнаружения и течения туберкулеза, а - за весь срок лечения, б - за 12 месяцев лечения

Сравнение кривых (лог-ранговый критерий) вероятности закрытия полостей распада у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в зависимости от времени обнаружения и течения туберкулеза: $\chi^2 - 3,219$ (DF=2), P = 0,2.

Итоговый результат исследования представлен в таблице 6.36.

Таблица 6.36 – Эффективность лечения в зависимости от времени обнаружения и течения туберкулеза

подгруппы	1а (впервые выявленный)	1б (рецидив)	1в (хроническое течение)
Абациллирован по микроскопии (Ме) мес.	3	4	25
отношение рисков (1-я/...)	-	1,3	3,1
P	0,069		
Абациллирован по посеву (Ме) мес.	3	3	3
отношение рисков (1-я/...)	-	1,1	1,9
P	0,249		
Закрытие деструкции в лёгких (Ме) мес.	4	4	5
отношение рисков (1-я/...)	-	0,9	1,9
P	0,2		

Различие во времени прекращения бактериовыделения по микроскопии мокроты у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от времени обнаружения и течения туберкулеза статистически не значимо и быстрее произойдет у впервые выявленных больных – на 3 месяц (Ме), при рецидиве на 4 месяц (Ме) (ОР=1,3), при хроническом течении на 25 месяц (Ме) (ОР=3,1).

Различие во времени прекращения бактериовыделения по посеву мокроты у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от времени обнаружения и течения туберкулеза статистически не значимо и произойдет одновременно у впервые выявленных больных, при рецидиве (ОР=1,1), при хроническом течении (ОР=1,9) на 3 месяц (Ме).

Различие во времени закрытия полости(-ей) распада у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от времени обнаружения и течения туберкулеза статистически не значимо и произойдет одновременно у впервые выявленных больных и при рецидиве (ОР=0,9) на 4 месяц (Ме), при хроническом течении (ОР=1,9) на 5 месяц (Ме), таблица 6.36.

6.9. Сравнительная эффективность лечения впервые выявленного туберкулеза с ЛЧ МБТ с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции в лечебном учреждении ФСИН

Изучался 81 больной мужского пола 1-й группы с впервые выявленным ЛЧ туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (4Б, 4В и 5 стадии), возраст: от 20 до 49 (30; 28-35) лет, с ИМТ от 15,8 до 28,1 (21,6; 20,0-23,4), длительностью ВИЧ-инфекции с момента обнаружения от 6 месяцев до 20 (5; 2-9) лет и 87 больных мужского пола 3-й группы с ЛЧ туберкулезом без ВИЧ-инфекции возрастом: от 19 до 62 (30; 24-36) лет, с ИМТ от 16,9 до 25,8 (21,8; 20,5-22,8).

Предикторных переменных в нашем исследовании будет две – это первичная схема химиотерапии до получения результатов ЛУ МБТ методом посева:

1-я – использование только основных ПТП – Н+R+E +Z (О ПТП);

2-я– использование сочетания основных и резервных ПТП (К, Саp, А, Сs, ПАСК, Рt, Fq и их аналоги) (О и Р ПТП).

Учитывая, что предикторных переменных в нашем исследовании будет две, соответственно будет две кривых выживания, к которым можно применить методы проверки гипотез. Результаты представлены ниже.

Таблица 6.37 – Сводка случаев, медианное время вероятности прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии

подгруппы		Число событий (лечение эффективное) %, n	Число цензурированных (лечение неэффективное) %, n	Me, 95% ДИ (мес.)
1-я	ВИЧ+(n=18)	100%, 18	0%, 0	3, от 2 до 4
	ВИЧ-(n=21)	90,5%, 19	9,5%, 2	3, от 2 до 6
2-я	ВИЧ+(n=17)	100%, 17	0%, 0	2, от - до -
	ВИЧ-(n=32)	100%, 32	0%, 0	3, от - до -
Общее	ВИЧ+(n=35)	100%, 35	0%, 0	2, от 2 до 3
	ВИЧ-(n=53)	96,2%, 51	3,8%, 2	3, от - до -

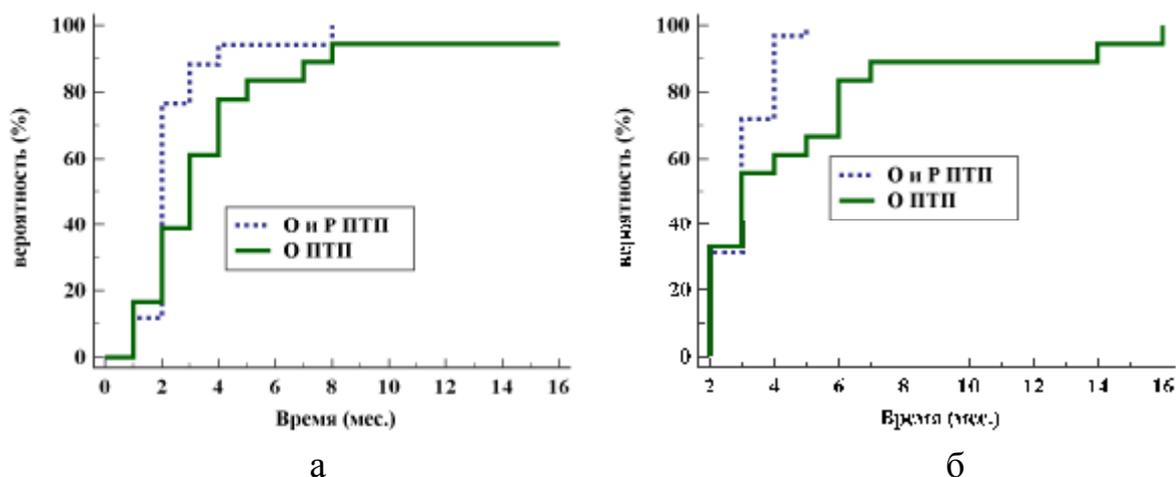


Рисунок 6.23 – Вероятность прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии в зависимости от первичной схемы химиотерапии, а - ВИЧ(+), б - ВИЧ(-)

Сравнение кривых (лог-ранговый критерий) вероятности прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии в зависимости от первичной схемы химиотерапии при ВИЧ(+): χ^2 - 2,504 (DF=1), P = 0,114, при ВИЧ(-): χ^2 - 5,345 (DF=1), P=**0,021**.

Таблица 6.38 – Отношения рисков (столбец/строка) с 95% ДИ для прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии в зависимости от первичной схемы химиотерапии

(ВИЧ+) подгруппы	1-я	2-я
1-я	-	1,5 (от 0,8 до 3,0)
2-я	0,7 (от 0,3 до 1,3)	-
(ВИЧ-) подгруппы	1-я	2-я
1-я	-	1,6 (от 0,9 до 2,7)
2-я	0,6 (от 0,4 до 1,1)	-

Отношение рисков прекращения бактериовыделения у больных с ЛЧ туберкулезом с ВИЧ-инфекцией по результатам микроскопии в зависимости от первичной схемы химиотерапии во 2-й группе выше в 1,5 раз, чем в 1-й и в 1,6 раз выше у пациентов без ВИЧ-инфекции, таблица 6.38.

Таблица 6.39 – Сводка случаев, медианное время вероятности прекращения бактериовыделения по посеву

подгруппы		Число событий (лечение эффективное) %, n	Число цензурированных (лечение неэффективное) %, n	Me, 95% ДИ (мес.)
1-я	ВИЧ+(n=36)	100,0%, 36	0%, 0	3, от 2 до 4
	ВИЧ-(n=51)	96,1%, 49	3,9%, 2	3, от 3 до 4
2-я	ВИЧ+(n=27)	100%, 27	0%, 0	2, от 2 до 3
	ВИЧ-(n=33)	100%, 33	0%, 0	3, от - до -
Общее	ВИЧ+(n=63)	100%, 63	0%, 0	3, от 2 до -
	ВИЧ-(n=84)	97,6%, 82	2,4%, 2	3, от - до -

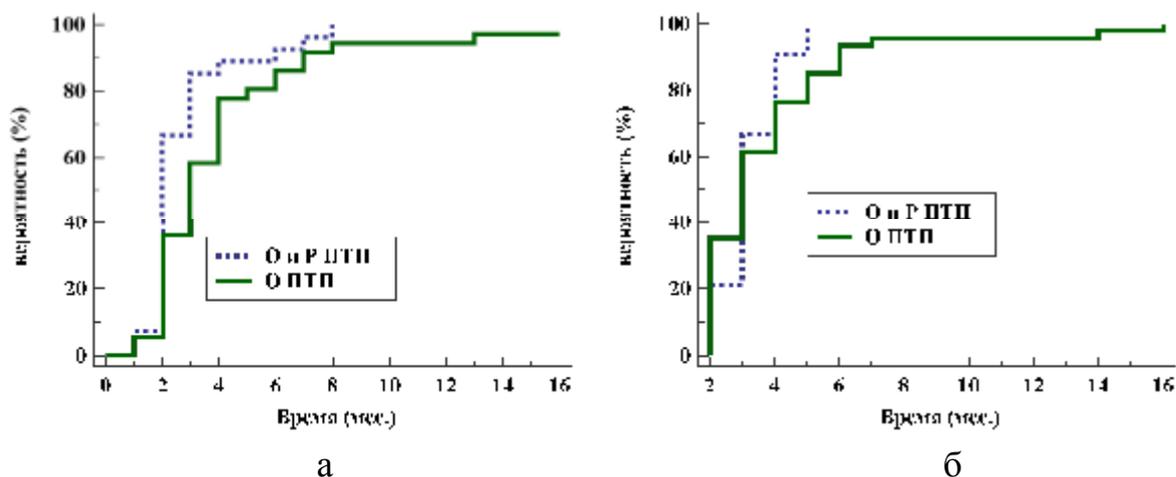


Рисунок 6.24 – Вероятность прекращения бактериовыделения по результатам посева в зависимости от первичной схемы химиотерапии, а - ВИЧ(+), б - ВИЧ(-)

Сравнение кривых (лог-ранговый критерий) вероятности прекращения бактериовыделения у больных с ЛЧ туберкулезом по результатам посева в зависимости от первичной схемы химиотерапии при ВИЧ(+): $\chi^2 - 4,281$ (DF=1), $P = 0,039$, при ВИЧ(-): $\chi^2 - 1,149$ (DF=1), $P = 0,284$.

Таблица 6.40 – Отношения рисков (столбец/строка) с 95% ДИ для прекращения бактериовыделения по результатам посева в зависимости от первичной схемы химиотерапии

(ВИЧ+) подгруппы	1-я	2-я
1-я	-	1,5 (от 0,9 до 2,5)
2-я	0,7 (от 0,4 до 1,1)	-
(ВИЧ-) подгруппы	1-я	2-я
1-я	-	1,2 (от 0,8 до 1,9)
2-я	0,8 (от 0,5 до 1,3)	-

Отношение рисков прекращения бактериовыделения у больных с ЛЧ туберкулезом с ВИЧ-инфекцией по результатам посева в зависимости от первичной схемы химиотерапии во 2-й группе выше в 1,5 раза, без ВИЧ-инфекции выше в 1,2 раза, таблица 6.40.

Таблица 6.41 – Сводка случаев, медианное время вероятности закрытия полости(-ей) распада

подгруппы		Число событий (лечение эффективное) %, n	Число цензурированных (лечение неэффективное) %, n	Me, 95% ДИ (мес.)
1-я	ВИЧ+(n=20)	100%, 20	0%, 0	5, от 4 до 7
	ВИЧ-(n=50)	98%, 49	2%, 1	5, от 4 до -
2-я	ВИЧ+(n=18)	94,4%, 17	5,6%, 1	3, от 3 до 4
	ВИЧ-(n=33)	100%, 33	0%, 0	4, от 4 до 5
Общее	ВИЧ+(n=38)	97,4%, 37	2,6%, 1	4, от 3 до 5
	ВИЧ-(n=83)	98,8%, 82	1,2%, 1	5, от 4 до -

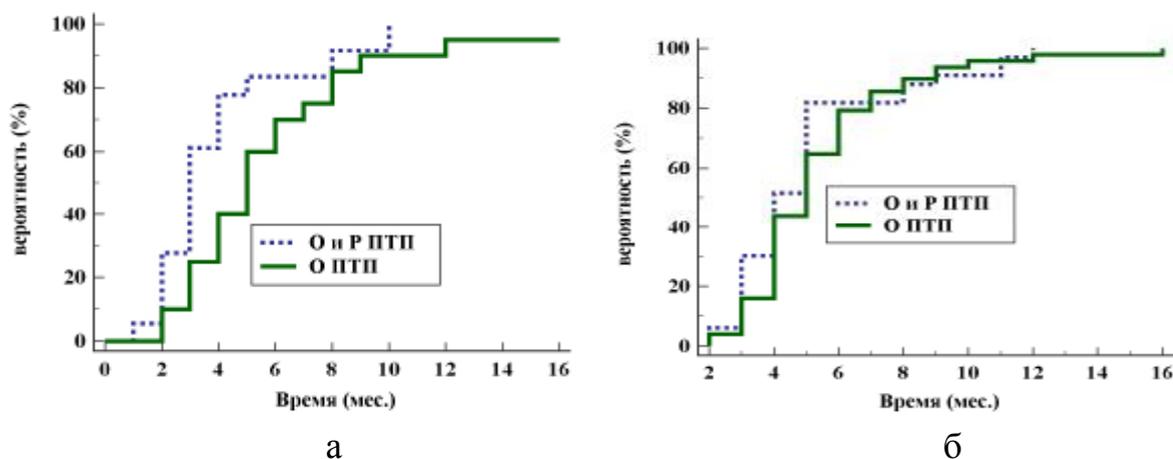


Рисунок 6.25 – Вероятность закрытия полостей распада в лёгких в зависимости от первичной схемы химиотерапии, а - ВИЧ(+), б - ВИЧ(-)

Сравнение кривых (лог-ранговый критерий) вероятности закрытия полостей распада у больных с ЛЧ туберкулезом в зависимости от первичной схемы химиотерапии при ВИЧ(+): χ^2 - 3,282 (DF=1), P = 0,07 и при ВИЧ(-): χ^2 - 0,488, P = 0,485.

Таблица 6.42 – Отношения рисков (столбец/строка) с 95% ДИ для закрытия полости(-ей) распада в зависимости от первичной схемы химиотерапии

(ВИЧ+) подгруппы	1-я	2-я
1-я	-	1,7 (от 0,8 до 3,3)
2-я	0,6 (от 0,3 до 1,2)	-
(ВИЧ-) подгруппы	1-я	2-я
1-я	-	1,1 (от 0,7 до 1,8)
2-я	0,9 (от 0,6 до 1,4)	-

Отношение рисков закрытия полости(-ей) распада у больных с ЛЧ туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в зависимости от первичной схемы химиотерапии во 2-й подгруппе выше в 1,7 раз, без ВИЧ-инфекции выше в 1,1 раза, таблица 6.42.

Итоговый результат исследования представлен в таблице 6.43.

Таблица 6.43 – Эффективность лечения в зависимости от первичной схемы химиотерапии

группы	ВИЧ+		ВИЧ-		всего	
	О ПТП	О и Р ПТП	О ПТП	О и Р ПТП	ВИЧ+	ВИЧ-
Абациллирован по микроскопии (Ме) мес.	3	2	3	3	2	3
ОР*	1,5		1,6		0,8	
Р	0,114		0,021		0,451	
Абациллирован по посеву (Ме) мес.	3	2	3	3	3	3
ОР*	1,5		1,2		0,9	
Р	0,039		0,284		0,731	
Закрытие деструкции в лёгких (Ме) мес.	5	3	5	4	4	5
ОР*	1,7		1,1		0,9	
Р	0,07		0,485		0,757	

ОР*- отношение рисков (основные и резервные ПТП/ основные ПТП, ВИЧ+/ВИЧ-).

Прекращение бактериовыделения по микроскопии мокроты у больных с впервые выявленным ЛЧ туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в противотуберкулезном учреждении ФСИН при использовании в первичной схеме основных и резервных ПТП будет более вероятным в 1,5 раза, чем при использовании только основных ПТП с Ме данного события 2 и 3 месяца соответственно без статистически значимого различия. В свою очередь у больных без ВИЧ-инфекции будет более вероятно в 1,6 раза с Ме 3 и 3 месяца соответственно. Стоит уточнить: статистическая значимость относиться к среднему значению $\pm Se$ которые равны $3,0 \pm 0,2$ и $4,9 \pm 0,9$, но, учитывая, что нормальность распределения признака отклонена ($P < 0,0001$) данный факт не показателен.

Прекращение бактериовыделения по посеву мокроты у больных с впервые выявленным ЛЧ туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в противотуберкулезном учреждении ФСИН при использовании в первичной схеме основных и резервных ПТП будет более вероятным в 1,5 раза, чем при использовании только основных ПТП с Ме данного события 2 и 3 месяца соответственно ($P=0,039$). В свою очередь у больных без ВИЧ-инфекции будет более вероятно в 1,2 раза с Ме 3 и 3 месяца соответственно без статистически значимого различия.

Закрытие полости(-ей) распада у больных с впервые выявленным ЛЧ туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в противотуберкулезном учреждении ФСИН при использовании в первичной схеме основных и резервных ПТП будет более вероятным в 1,7 раза, чем при использовании только основных ПТП с Ме данного события 3 и 5 месяца соответственно без статистически значимого различия. В свою очередь у больных без ВИЧ-инфекции будет более вероятно в 1,1 раза с Ме 4 и 5 месяца соответственно также без статистически значимого различия, таблица 6.43 [23].

6.10. Сравнительная эффективность лечения впервые выявленного туберкулеза с МЛУ МБТ с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции в лечебном учреждении ФСИН

Исследовались 108 (из них только одна женщина) больных впервые выявленным туберкулезом 1-й группы с МЛУ МБТ возрастом: от 19 до 56 (34; 29-38) лет, с ИМТ от 15,09 до 27,97 (21,8; 19,81-23,91), длительностью ВИЧ-инфекции с момента обнаружения от 2 месяцев до 17 (5,5; 2-9) лет. А также 63 больных впервые выявленным туберкулезом 3-й группы с МЛУ МБТ без ВИЧ-инфекции, возрастом: от 18 до 62 (31; 26-37) лет, с ИМТ от 17,0 до 26,9 (21,6; 20,3-22,5).

Предикторных переменных в нашем исследовании будет две – это первичная схема химиотерапии до получения результатов ЛУ МБТ методом посева:

1-я – использование только основных ПТП – H+R+E+Z (О ПТП);

2-я – использование сочетания основных и резервных ПТП (K, Cap, A, Cs, ПАСК, Pt, Fq и их аналоги) (О и Р ПТП).

Учитывая, что предикторных переменных в нашем исследовании будет две, соответственно будет две кривых выживания к которым можно применить методы проверки гипотез.

Результаты представлены в виде таблиц и рисунков.

Таблица 6.44 – Сводка случаев, медианное время вероятности прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии

подгруппы		Число событий (лечение эффективное) %, n	Число цензурированных (лечение неэффективное) %, n	Me, 95% ДИ (мес.)
1-я	ВИЧ+(n=15)	93,3%, 14	6,7%, 1	4, от 3 до 5
	ВИЧ-(n=23)	91,3%, 21	8,7%, 2	5, от 4 до 6
2-я	ВИЧ+(n=30)	86,7%, 26	13,3%, 4	4, от 3 до 5
	ВИЧ-(n=6)	83,3%, 5	16,7%, 1	4, от 3 до 5
Общее	ВИЧ+(n=45)	88,9%, 40	11,1%, 5	4, от 3 до 5
	ВИЧ-(n=29)	89,7%, 26	10,3%, 3	5, от 4 до -

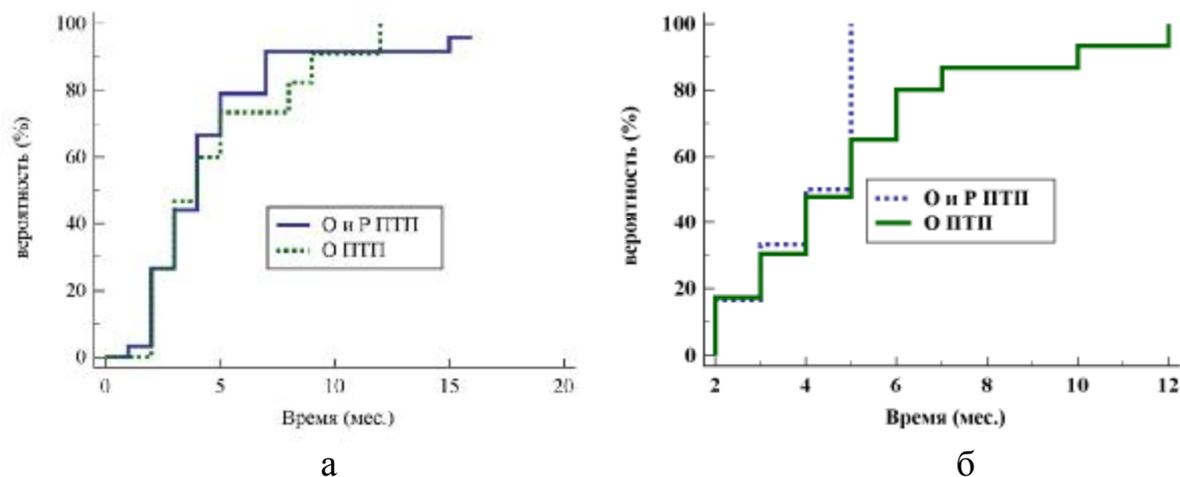


Рисунок 6.26 – Вероятность прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии в зависимости от первичной схемы химиотерапии, а - ВИЧ(+), б - ВИЧ(-)

Сравнение кривых (лог-ранговый критерий) вероятности прекращения бактериовыделения у больных туберкулезом с МЛУ МБТ с ВИЧ-инфекцией по

результатам микроскопии в зависимости от первичной схемы химиотерапии: χ^2 - 0,015 (DF=1), P = 0,903, без ВИЧ-инфекции: χ^2 - 0,689 (DF=1), P = 0,407.

Таблица 6.45 – Отношения рисков (столбец/строка) с 95% ДИ для прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии в зависимости от первичной схемы химиотерапии

(ВИЧ+) подгруппы	1-я	2-я
1-я	-	1,0 (от 0,5 до 2,0)
2-я	1,0 (от 0,5 до 1,8)	-
(ВИЧ-) подгруппы	1-я	2-я
1-я	-	1,4 (от 0,5 до 4,3)
2-я	0,7 (от 0,2 до 2,1)	-

Отношение рисков (ОР) прекращения бактериовыделения у больных туберкулезом с МЛУ МБТ с ВИЧ-инфекцией по результатам микроскопии в зависимости от первичной схемы химиотерапии в обеих группах приближается к единице, то есть ОР в обеих подгруппах практически одинаково. Однако, у больных туберкулезом с МЛУ МБТ без ВИЧ-инфекции ОР прекращения бактериовыделения во 2-й подгруппе выше в 1,4 раза, таблица 6.45.

Таблица 6.46 – Сводка случаев, медианное время вероятности прекращения бактериовыделения по посеву

подгруппы		Число событий (лечение эффективное) %, n	Число цензурированных (лечение неэффективное) %, n	Ме, 95% ДИ (мес.)
1-я	ВИЧ+(n=20)	100,0%, 20	0,0%, 0	4, от 2 до 6
	ВИЧ-(n=39)	97,4%, 38	2,6%, 1	5, от 4 до -
2-я	ВИЧ+(n=39)	94,9%, 37	5,1%, 2	4, от 3 до 5
	ВИЧ-(n=6)	83,3%, 5	16,7%, 1	4, от 3 до 6
Общее	ВИЧ+(n=59)	96,6%, 57	3,4%, 2	4, от 3 до 5
	ВИЧ-(n=45)	95,6%, 43	4,4%, 2	5, от 4 до -

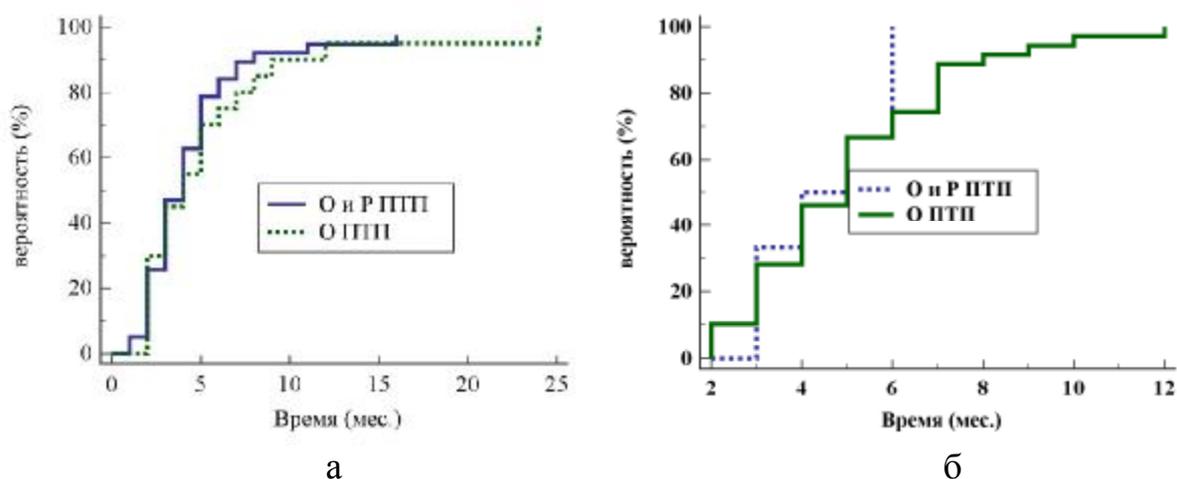


Рисунок 6.27 – Вероятность прекращения бактериовыделения по результатам посева в зависимости от первичной схемы химиотерапии, а - ВИЧ(+), б - ВИЧ(-)

Сравнение кривых (лог-ранговый критерий) вероятности прекращения бактериовыделения у больных туберкулезом с МЛУ МБТ с ВИЧ-инфекцией по результатам посева в зависимости от первичной схемы химиотерапии: $\chi^2 - 0,396$ (DF=1), $P = 0,529$, без ВИЧ-инфекции: $\chi^2 - 0,191$ (DF=1), $P = 0,662$.

Таблица 6.47 – Отношения рисков (столбец/строка) с 95% ДИ для прекращения бактериовыделения по результатам посева в зависимости от первичной схемы химиотерапии

(ВИЧ+) подгруппы	1-я	2-я
1-я	-	1,2 (от 0,7 до 2,0)
2-я	0,9 (от 0,5 до 1,5)	-
(ВИЧ-) подгруппы	1-я	2-я
1-я	-	1,2 (от 0,4 до 3,3)
2-я	0,8 (от 0,3 до 2,3)	-

Отношение рисков прекращения бактериовыделения по результатам посева у больных туберкулезом с МЛУ МБТ с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции в зависимости от первичной схемы химиотерапии во 2-й подгруппе выше в 1,2 раза, таблица 6.47.

Таблица 6.48 – Сводка случаев, медианное время вероятности закрытия полости(-ей) распада

подгруппы		Число событий (лечение эффективное) %, n	Число цензурированных (лечение неэффективное) %, n	Ме, 95% ДИ (мес.)
1-я	ВИЧ+(n=13)	92,3%, 12	7,7%, 1	8, от 7 до 11
	ВИЧ-(n=40)	95%, 38	5%, 2	7, от 5 до 8
2-я	ВИЧ+(n=30)	93,3%, 28	6,6%, 2	3, от 2 до 5
	ВИЧ-(n=6)	83,3%, 5	16,7%, 1	5, от 5 до 6
Общее	ВИЧ+(n=43)	93,0%, 40	6,98%, 3	5, от 3 до 6
	ВИЧ-(n=46)	93,5%, 43	6,5%, 3	6, от 5 до 7

Сравнение кривых (лог-ранговый критерий) вероятности закрытия полостей распада у больных туберкулезом с МЛУ МБТ с ВИЧ-инфекцией в зависимости от первичной схемы химиотерапии: $\chi^2 - 10,820$ (DF=1), P = **0,001**, без ВИЧ-инфекции: $\chi^2 - 0,098$ (DF=1), P = 0,754.

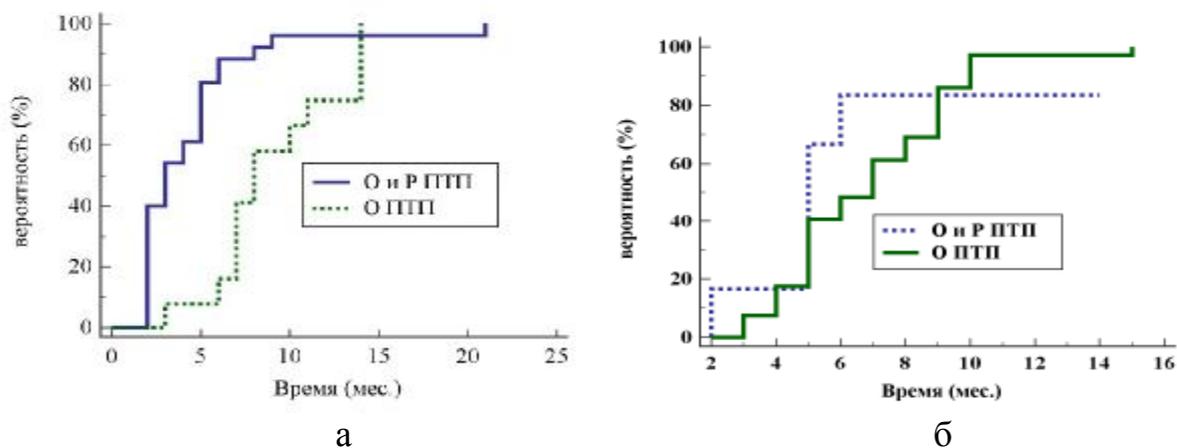


Рисунок 6.28 – Вероятность закрытия полостей распада в лёгких в зависимости от первичной схемы химиотерапии, а - ВИЧ(+), б - ВИЧ(-)

Таблица 6.49 – Отношения рисков (столбец/строка) с 95% ДИ для закрытия полости(-ей) распада в зависимости от первичной схемы химиотерапии

(ВИЧ+) подгруппы	1-я	2-я
1-я	-	2,4 (от 1,3 до 4,5)
2-я	0,4 (от 0,2 до 0,8)	-
(ВИЧ-) подгруппы	1-я	2-я
1-я	-	1,1 (от 0,4 до 3,0)
2-я	0,9 (от 0,3 до 2,3)	-

Отношение рисков закрытия полости(-ей) распада у больных туберкулезом с МЛУ МБТ с ВИЧ-инфекцией в зависимости от первичной схемы химиотерапии во 2-й подгруппе выше в 2,4, без ВИЧ-инфекции выше в 1,1 раза, таблица 6.49.

Итоговый результат исследования представлен в таблице 6.50.

Таблица 6.50 – Эффективность лечения в зависимости от первичной схемы химиотерапии

группы	ВИЧ+		ВИЧ-		всего	
	О ПТП	О и Р ПТП	О ПТП	О и Р ПТП	ВИЧ+	ВИЧ-
Абациллирован по микроскопии (Ме) мес.	4	4	5	4	4	5
ОР*	1,0		1,4		0,9	
Р	0,903		0,407		0,692	
Абациллирован по посеву (Ме) мес.	4	4	5	4	4	5
ОР*	1,2		1,2		0,9	
Р	0,529		0,662		0,598	
Закрытие деструкции в лёгких (Ме) мес.	8	3	7	5	5	6
ОР*	2,4		1,1		0,8	
Р	0,001		0,754		0,293	

ОР*- отношение рисков (основные и резервные ПТП/ основные ПТП, ВИЧ+/ВИЧ-).

Прекращение бактериовыделения по микроскопии мокроты у больных с впервые выявленным МЛУ туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в противотуберкулезном учреждении ФСИН при использовании в первичной схеме основных и резервных ПТП и только основных ПТП будет одинаково вероятно с Ме данного события 4 и 4 месяца соответственно без статистически значимого различия. В свою очередь у больных без ВИЧ-инфекции будет более вероятно в 1,4 раза с Ме 4 и 5 месяца соответственно без статистически значимого различия.

Прекращение бактериовыделения по посеву мокроты у больных с впервые выявленным МЛУ туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в противотуберкулезном учреждении ФСИН при использовании в первичной схеме основных и резервных ПТП будет более вероятно в 1,2 раза, чем только основных ПТП с Ме данного события 4 и 4 месяца соответственно без статистически значимого различия. В свою очередь у больных без ВИЧ-инфекции будет более вероятно в 1,2 раза с Ме 4 и 5 месяца соответственно без статистически значимого различия.

Закрытие полости(-ей) распада у больных с впервые выявленным МЛУ туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в противотуберкулезном учреждении ФСИН при использовании в первичной схеме основных и резервных ПТП будет более вероятным в 2,4 раза, чем при использовании только основных ПТП с Me данного события 3 и 8 месяцев соответственно ($P=0,001$). В свою очередь у больных без ВИЧ-инфекции будет более вероятно в 1,1 раза с Me 5 и 7 месяца соответственно без статистически значимого различия, таблица 6.50 [22].

6.11. Влияние приёма противовирусной терапии на качество жизни у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН

Нами проведена оценка качества жизни (КЖ) у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от приёма АРВТ. Изучены результаты анкеты SF-36, заполненной 71 пациентом 1-й группы, согласившиеся на заполнение анкеты из них 21,1% (15/71) получали АРВТ. Чтобы выявить, как влияет АРВТ у пациентов с туберкулезом с ВИЧ-инфекцией на показатели КЖ, все пациенты были разделены на две подгруппы. Первая подгруппа (n=15): получали АРВТ+ПТП, вторая (n=56) только ПТП.

Общие показатели КЖ больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией (по анкете SF-36), таблица 6.53. Наименьший вклад в снижение качества жизни вносило снижение физической активности (Me): 60 баллов, физическая боль: 52 балла и психическое здоровье – 52 балла. Наибольший вклад - роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности 0 баллов. Стоит обратить внимание, что показатель: общее восприятие здоровья, социальная активность, жизнеспособность, психическое здоровье ни у кого из исследованных пациентов не достигал 100 баллов.

Таблица 6.51 – Показатели качества жизни больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН

показатели КЖ	1-я (n=15) Me (Min, LQ-UQ, Max) (баллы)	2-я (n=56) Me (Min, LQ-UQ, Max) (баллы)	всего (n=71) Me (Min, LQ-UQ, Max) (баллы)	H (df=1); P (двусторонняя)
GH*	30 (0, 6-44, 67)	40 (0, 25-52, 97)	35 (0, 25-50, 97)	273,0; 0,038
PF*	65 (0, 39-74, 100)	60 (5, 48-90, 100)	60 (0, 46-90, 100)	387,0; 0,641
RP*	0 (0, 0-56, 100)	0 (0, 0-100, 100)	0 (0, 0-94, 100)	343,5; 0,234
RE*	0 (0, 0-59, 100)	34 (0, 0-100, 100)	34 (0, 0-92, 100)	334,0; 0,195
SF*	38 (0, 38-50, 50)	50 (13, 38-50, 75)	50 (0, 38-50, 75)	315,0; 0,119
BP*	41 (22, 31-68, 100)	52 (0, 41-84, 100)	52 (0, 41-82, 100)	336,0; 0,233
VT*	20 (0, 10-53, 85)	43 (0, 25-55, 95)	40 (0, 21-56, 95)	271,0; 0,036
MH*	44 (0, 20-52, 84)	52 (4, 40-68, 96)	52 (0, 40-63, 96)	267,0; 0,031

* - описание и сокращения показателей см. главу 2.4.

Статистически значимо различаются подгруппы только по трём компонентам КЖ, а именно: общее восприятие здоровья, жизнеспособность и психическое здоровье ниже в 1-й подгруппе. Остальные показатели КЖ также ниже в 1-й подгруппе, кроме, как не удивительно, физической активности, таблица 6.51.

Снижение показателей КЖ, скорее всего, связано с наличием побочного действия на приём АРВТ и большим количеством препаратов, получаемых пациентами в течение дня (в том числе и ПТП).

Таким образом, у пациентов с туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН, отмечается снижение показателей качества жизни, зависящего от здоровья. Наиболее выражено снижение у пациентов, принимающих АРВТ совместно с ПТП, по сравнению с больными, получающими только ПТП. [18]

Резюме

У больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в качестве итога наблюдения в 2/3 случаев отмечается благоприятный исход: клиническое излечение – 45,5%, стойкое улучшение – 26,7%, неблагоприятный исход отмечается лишь у 1/3 случаев (27,9%).

Наиболее часто при бактериоскопии прекращается бактериовыделение на 3-й месяц у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции – у половины (52,5%), а при ВИЧ-инфекции у 38,3%; по посеву также на 3-й месяц без ВИЧ-инфекции у 51,0%, с ВИЧ-инфекцией у 40,6%; закрытие каверн у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией также на 3-й месяц лечения: в лечебном учреждении ФСИН у 25,4%, без ВИЧ-инфекции – у 15,0%.

Среди больных получающих противотуберкулезные препараты совместно с противовирусными побочные реакции определялись чаще – у 95,6%, чем без АРВТ – у 87,3% ($P=0,008$). При этом в первом случае токсико-аллергические реакции встречались чаще у 63,7%, чем во втором: у 49,6% больных ($P=0,006$).

Эффективность лечения у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН, зависит от следующих количественных показателей при поступлении в стационар: во-первых, на 20,3% от сочетания уровня гемоглобина, эритроцитов и СОЭ; во-вторых, на 14,5% от сочетания возраста, количества судимостей и общей длительности пребывания в МЛС; в-третьих, на 13,1% от сочетания уровня сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов; в-четвёртых, на 8,2% от уровня моноцитов; в-пятых, на 8,2% от значения ИМТ; в-шестых, лишь на 7,5% от абсолютного значения числа CD_4^+ лимфоцитов.

Наличие полостей деструкции в лёгких, жалобы на жидкий стул при госпитализации и выраженных клинических проявлений являются статистически значимыми качественными факторами риска, влияющими на эффективность лечения.

У больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от вида ЛУ МБТ дольше всего продолжается бактериовыделение с МЛУ МБТ: прекращение бактериовыделения по микроскопии и по посеву мокроты у 50% происходит на 4 месяц и на месяц раньше, чем без ВИЧ-инфекции. Закрытие полости(-ей) распада произойдет у 50% на 4 месяц с ЛЧ МБТ, с МЛУ МБТ – на 5 месяц, а у больных без ВИЧ-инфекции с ЛЧ МБТ на 5 месяц, с МЛУ МБТ – на 6 месяц.

Различие во времени прекращения бактериовыделения по микроскопии, по посеву мокроты и закрытие полости(-ей) распада у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН от степени иммуносупрессии, от регулярного приёма или отказа от приёма (не регулярного) АРВТ, от времени обнаружения и течения туберкулеза нет и статистически не значимо.

У больных с впервые выявленным ЛЧ туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН при использовании в первичной схеме основных и резервных ПТП прекращение бактериовыделения по посеву мокроты будет более вероятным в 1,5 раза, чем при использовании только основных ПТП с Ме данного события 2 и 3 месяца соответственно ($P=0,039$).

Закрытие полости(-ей) распада у больных с впервые выявленным МЛУ туберкулезом с ВИЧ-инфекцией при использовании в первичной схеме основных и резервных ПТП будет более вероятным в 2,4 раза, чем при использовании только основных ПТП с Ме данного события 3 и 8 месяцев соответственно ($P=0,001$).

Приём противотуберкулезных и противовирусных препаратов при лечении туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в виде большого объёма таблетированных препаратов снижает качество жизни пациентов, что впоследствии отражается на дальнейшей приверженности к лечению данных заболеваний.

ГЛАВА 7. ВЕРОЯТНОСТЬ ВЫЖИВАЕМОСТИ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СМЕРТНОСТЬ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ЛЕЧЕБНОМ УЧРЕЖДЕНИИ ФСИН

7.1. Вероятность выживаемости больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН и гражданском противотуберкулезном диспансере

Исследовались все больные туберкулезом с ВИЧ-инфекцией 1-й (n=363) и 2-й групп (n=67). Для анализа выживаемости использовался метод Каплана-Мейера. Интересующее событие: смерть пациента в стационаре.

Предикторных переменных в нашем исследовании будет две: 1-я – вероятность выживания больного 1-й группы; 2-я - вероятность выживания больного 2-й группы. Соответственно будет две кривых выживания, к которым можно применить методы проверки гипотез.

Результаты представлены в нижеследующих таблицах и рисунке.

Таблица 7.1 – Сводка случаев, среднее и медианное время выживаемости

группы	Число событий (умершие) %, абс.	Число цензурированных (живые и выбывшие) %, абс.	Среднее (95% ДИ) \pm Se	Me (95% ДИ) (дни)
1-я (n=363)	8,8%, 32	91,2%, 331	344 (от 177 до 511) \pm 85,1	105 (от 38 до 378)
2-я (n=67)	11,9%, 8	88,1%, 59	94 (от 26 до 162) \pm 34,7	59 (от 9 до 98)
всего (n=430)	9,3%, 40	90,7%, 390	302 (от 160, до 444) \pm 72,2	90 (от 44 до 210)

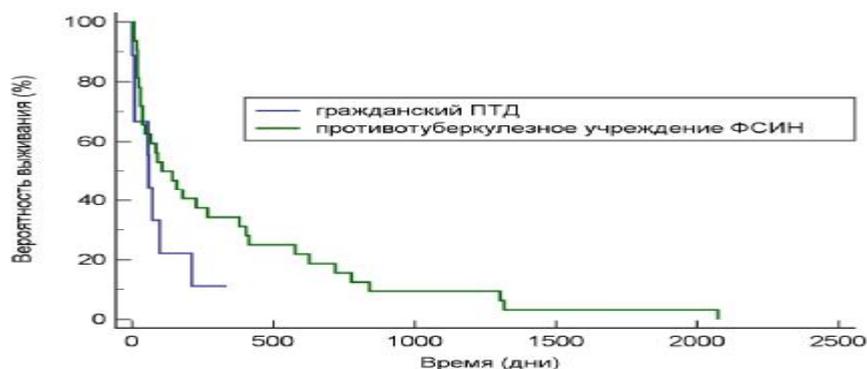


Рисунок 7.1 – Вероятность выживаемости больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в зависимости от вида лечебного противотуберкулезного учреждения

Сравнение кривых (лог-ранговый критерий) вероятности выживаемости в зависимости от вида лечебного противотуберкулезного учреждения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией: $\chi^2 - 2,463$ (DF=1), P = 0,117.

Таблица 7.2 – Отношения рисков (столбец/строка) с 95% ДИ для выживаемости больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в зависимости от вида лечебного учреждения

группы	1-я	2-я
1-я	-	0,6 (от 0,2 до 1,4)
2-я	1,8 (от 0,7 до 4,7)	-

Отношение рисков вероятности выживаемости в лечебном учреждении ФСИН выше в 1,8 раз, чем в гражданском ПТД, таблица 7.2.

Медиана частоты выживания составила: в гражданском противотуберкулезном диспансере – 59 дней (отношение рисков 0,6), в лечебном учреждении ФСИН – 105 дней (отношение рисков 1,8). То есть, при лечении больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией выживаемость выше (почти в 2 раза) у пациентов в лечебном учреждении ФСИН (различие статистически не значимо). Данный факт объясняется постоянным диспансерным наблюдением пациентов медперсоналом в учреждении ФСИН и круглосуточным со стороны иных служб. Это позволяет при ухудшении состояния больного своевременно принять соответствующие меры медицинского характера.

7.2. Вероятность выживаемости больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в зависимости от вида лекарственной устойчивости МБТ

Исследовано 225 больных 1-й группы (224 - мужского пола и одна женщина) с разными видами ЛУ МБТ. Данное исследование проведено для выявления наличия или отсутствия взаимосвязи между характером ЛУ МБТ у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией и их выживаемостью в лечебном учреждении ФСИН.

Предикторных переменных в нашем исследовании будет четыре – это вид ЛУ МБТ: 1-я – ЛЧ МБТ к ПТП; 2-я – с ПР МБТ, 3-я – с МЛУ, 4-я – с ШЛУ МБТ (см. главу 2.3). Учитывая, что предикторных переменных будет четыре, соответственно будет четыре кривых выживания к которым можно применить методы проверки гипотез.

Результаты представлены в виде таблиц и рисунка 7.2.

Таблица 7.3 – Сводка случаев, среднее и медианное время выживаемости

подгруппы	Число событий (умершие) %, n	Число цензурированных (живые и выбывшие) %, n	Среднее (95% ДИ) \pm Se	Me (95% ДИ) (дни)
1-я (n=83)	8,4%, 7	91,6%, 76	222 (от 9 до 435) \pm 109	44 (от 28 до 403)
2-я (n=33)	9,1%, 3	90,9%, 30	254 (от 127 до 381) \pm 65	226 (от 158 до 378)
3-я (n=95)	12,6%, 12	87,4%, 83	543 (от 190 до 896) \pm 180	180 (от 90 до 718)
4-я (n=14)	28,6%, 4	71,4%, 10	174 (от 122 до 469) \pm 151	18 (от 15 до 625)
всего (n=225)	11,6%, 26	88,4%, 199	366 (от 181 до 551) \pm 94	158 (от 67 до 403)

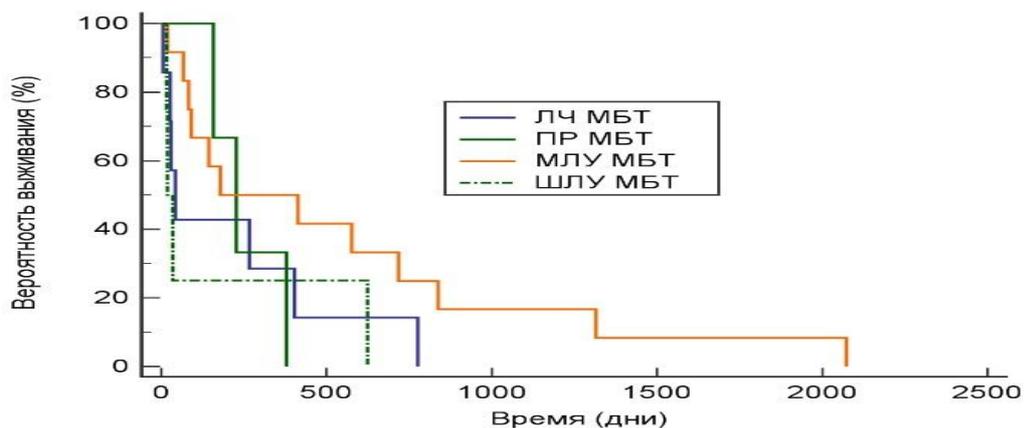


Рисунок 7.2 – Вероятность выживаемости больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в зависимости от характера ЛУ МБТ

Сравнение кривых (лог-ранговый критерий) вероятности выживаемости больных туберкулезом в зависимости от характера ЛУ МБТ с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН: χ^2 - 4,225 (DF=3), P = 0,238, без статистически значимого различия между подгруппами.

Таблица 7.4 – Отношения рисков (столбец/строка) с 95% ДИ для выживаемости больных туберкулезом в зависимости от характера ЛУ МБТ с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН

подгруппы	1-я	2-я	3-я	4-я
1-я	-	0,8 (от 0,2 до 3,8)	0,5 (от 0,2 до 1,4)	1,3 (от 0,3 до 6,7)
2-я	1,2 (от 0,3 до 5,4)	-	0,6 (от 0,2 до 2,3)	1,6 (от 0,3 до 9,9)
3-я	1,9 (от 0,7 до 5,3)	1,6 (от 0,4 до 6,1)	-	2,6 (от 0,6 до 0,8)
4-я	0,7 (от 0,1 до 3,8)	0,6 (от 0,1 до 3,9)	0,4 (от 0,1 до 1,6)	-

Отношение рисков вероятности выживаемости в зависимости от вида ЛУ МБТ в 1-й подгруппе ко 2-й выше в 1,2 раза, к 3-й в 1,9 раз, к 4-й в 0,7 раз, таблица 7.4.

Согласно нашим оценкам медиана выживаемости больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН: ЛЧ МБТ - 44, ПР МБТ – 226, МЛУ МБТ – 180, ШЛУ МБТ – 18 дней. Данный факт для ЛЧ МБТ объясняется, скорее всего, низким уровнем иммунитета для данной подгруппы пациентов (медиана количества CD_4^+ лимфоцитов = $0,09 \cdot 10^9/\text{л}$) и наличием кроме туберкулеза

других тяжёлых сопутствующих вторичных инфекций (генерализованный кандидоз, септическая тотальная пневмония, листериозный менингит, пневмоцистная пневмония), вызвавшие летальный исход. При этом отношение рисков выживаемости будет выше для ЛЧ МБТ к ПР МЛУ – в 1,2, к МЛУ МБТ в 1,9 раз, но ниже к ШЛУ МБТ – в 0,7 раз, без статистически значимого различия между подгруппами.

7.3. Качественные факторы, влияющие на смертность больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН

Для оценки факторов, связанных с риском летального исхода у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН с использованием современных средств статистического анализа нами проведено нижеследующее исследование. Исследованы пациенты 1-й группы. Из 102 признаков у пациентов выделены 45 предикторов с наибольшим весом. Из последних с помощью множественной логистической регрессии и пошагового исключения исключены все признаки, кроме трёх: одышка, головные боли, кандидоз ЖКТ. Результат представлен в таблице 7.5.

Таблица 7.5 – Общая подгонка модели для признаков: одышка, головные боли, кандидоз ЖКТ

Логарифмическое правдоподобие –2 нулевой модели	216,527
Логарифмическое правдоподобие –2 полной модели	140,343
Хи-квадрат	76,184
DF	3
Уровень значимости	P < 0,0001
Кокс и Шелл R ²	0,1893
Нэйджелкерк R ²	0,4214

Часть дисперсии, объяснимая с помощью логистической регрессии, в данном примере составляет 42,14%, χ^2 для предикторов = 76,184, при 3 степенях свободы

($P < 0,0001$), таблица 7.5. Таблица 7.6 суммирует информацию о каждой переменной в модели.

Таблица 7.6 – Коэффициенты и среднеквадратические ошибки

Переменная	Коэффициент	Se	Вальд	P	ОШ (95% ДИ)
головные боли	1,27774	0,44878	8,1061	0,004	3,59 (1,5 до 8,6)
одышка	1,39725	0,52922	6,9705	0,008	4,04 (1,4 до 11,4)
кандидоз ЖКТ	2,30189	0,54966	17,5378	<0,0001	9,99 (3,4 до 29,3)
Постоянная коэффициент β	-4,71364	0,53968	76,2857	<0,0001	-
	7,77605	1,00396	59,9909	<0,0001	2382,9 (333,0 до 17048,5)
Постоянная	-3,72086	0,34106	119,0241	<0,0001	-

коэффициент β - предсказательная вероятность для сочетания предикторов: одышка, головные боли, кандидоз ЖКТ

В нашем случае получились: сверх значимый коэффициент $a = -4,71364$ и значимые коэффициенты $b_1 = 1,27774$, $b_2 = 1,39725$ и $b_3 = 2,30189$. При помощи этих двух значений коэффициентов мы можем для каждого значения Т-типизации рассчитать вероятность p .

Согласно данной модели при наличии в качестве жалобы при поступлении в стационар головной боли при фиксации других переменных шанс наступления летального исхода у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН, увеличивается в 3,6 раз, для одышки - увеличивается в 4 раза и при наличии кандидоза ЖКТ – в 10 раз, таблица 7.6.

При сочетании данных предикторов предсказательная вероятность шанса наступления летального исхода больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН увеличивается в 2382,9 (!) раз. Правильно классифицировано - 92,29%, при площади под кривой ROC (AUC) - 0,882 (Se - 0,0369, 95% ДИ: 0,844-0,913), рисунок 7.3. В нашей модели AUC=0,882, что говорит об очень хорошем качестве модели.

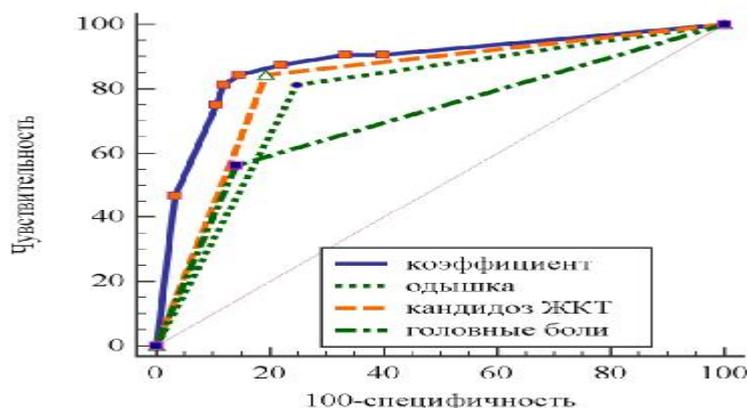


Рисунок 7.3 – ROC-кривые для признаков: одышка, головные боли, кандидоз ЖКТ

Таким образом получена формула расчета вероятности летального исхода у больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией при поступлении в лечебное учреждение ФСИН:

$$\text{Вероятность} = \frac{2,71828183^Z}{1+2,71828183^Z}$$

$$z = -4,71364 + 1,27774x(\Gamma) + 1,39725x(O) + 2,30189x(K),$$

где « Γ » - наличие головных болей при поступлении, да=1, нет=0, « O » - наличие одышки, да=1, нет=0, « K » - наличие кандидоза ЖКТ, да=1, нет=0.

Проверка гипотезы адекватности фактических и предсказанных значений с помощью критерия Хосмера-Лемешова даёт уровень значимости $P = 0,8227$, при $\chi^2 = 4,3659$, то есть часть дисперсии, объяснимой с помощью логистической регрессии составляет 82,27%, что говорит от высокой степени согласованности модели, то есть мы имеем вполне адекватную модель.

Стоит отметить, что по таблице сопряженности критерия Хосмера — Лемешева летального исхода для признаков: одышка, головные боли, кандидоз ЖКТ уровни классификации модели имеют достаточно высокие показатели, то есть более 90% случаев удалось классифицировать верно (результат промежуточных вычислений, которые мы здесь опускаем из-за ограниченного объёма нашей работы).

V-коэффициенты Крамера для связи между факторами риска и летальным исходом в таблице F.1 (приложение).

Как следует из таблицы F.1 (приложение), между факторами риска была обнаружена относительно сильная и сильная по силе связь. Однако, учитывая, что $p > 0,05$ - гипотеза о зависимости проверяемых факторов не принимается, то есть признаки не взаимозависимы.

Из анализа стандартизованных коэффициентов, для вероятного летального исхода наиболее сильным предиктором является наличие кандидоза ЖКТ (по лабораторным данным), то есть признак, о котором врач узнаёт после бактериологического исследования (косвенно можно судить о его наличии при обнаружении кандидоза ротоглотки у пациента при первичном осмотре). На втором месте жалобы на одышку, на третьем – на головные боли, которые выявляются при рутинном опросе во время беседы врача с осуждённым.

Наиболее интересным и имеющим практическую значимость является уравнение логистической регрессии для вероятного летального исхода у больного, а именно вычисление вероятности возможного летального исхода по факторам риска для конкретного осуждённого в лечебном учреждении ФСИН.

В качестве подтверждения верности формулы рассмотрим данные пациента, имеющего жалобы на головные боли и одышку при поступлении в стационар и обнаруженный кандидоз ЖКТ при лабораторном исследовании.

$z = -4,71364 + 1,27774x(\text{наличие головных болей}=1) + 1,39725x(\text{одышки}=1) + 2,30189x(\text{наличие кандидоза ЖКТ}=1)$, где $z = 0,26324$. Отсюда вероятность летального исхода пациента больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией, согласно формуле:

$(p = 2,71828183^{0,26324} / (1 + 2,71828183^{0,26324})) p = 56,5\%$. То есть на основании беседы с больным и не сложного лабораторного исследования мы можем сделать заключение о вероятности летального исхода для осуждённого в лечебном учреждении ФСИН.

На основании полученных результатов разработан алгоритм, позволяющий заподозрить вероятность летального исхода у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез в лечебном учреждении ФСИН (схема F.1, приложение).

7.4. Выявление факторов частных коэффициентов смертельного исхода у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН

Для выявления факторов, связанных со смертельным исходом у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН проведён факторный анализ. Выбраны 28 случаев летального исхода у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН из 1-й группы исследованных пациентов ($n=363$). Корреляционная матрица вычислена для 14 переменных, таблица F.2, (приложение). Собственные значения выделенных факторов (текущие факторные нагрузки) представлены в таблице F.3 (приложение). В таблице F.2 (приложение), нами выделены факторы с максимальной корреляцией.

Выделено пять «латентных» факторов определяющих летальный исход больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН. Теперь нам необходимо выяснить собственные значения факторов, таблица F.4 (приложение). Затем, используя критерий Кайзера, мы можем отобрать только факторы с собственными значениями, больше 1, то есть если фактор не выделяет дисперсию, эквивалентную, по крайней мере, дисперсии одной переменной, то он опускается [68]. В нашем случае на основании критерия Кайзера выделяются только пять факторов.

Для наглядности выделенных факторов нами использован критерий каменистой осыпи (по Кэттелю), рисунок 7.4.

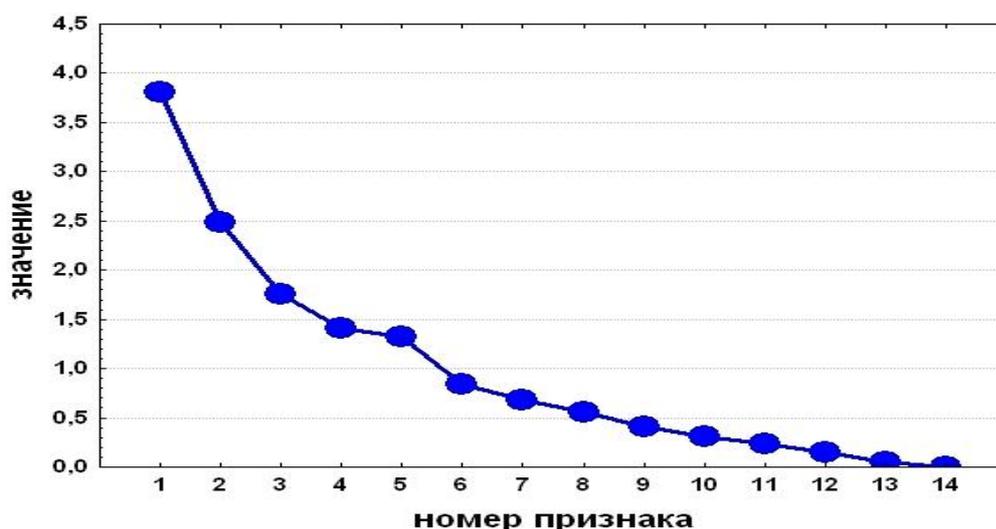


Рисунок 7.4 – Выделенные факторы по критерию «каменистой осыпи»

На рисунке 7.4, заметно место на графике, где убывание собственных значений слева направо наиболее замедляется. В данном случае можно попытаться выделить пять факторов.

Мы проводили анализ, используя метод главных компонент. При анализе таблицы с текущими факторными нагрузками видно, что первому, второму и шестому факторам соответствуют большие значения коэффициентов корреляции, чем остальным факторам. При этом с увеличением номера фактора значения коэффициентов корреляции стремительно уменьшаются. Факторные нагрузки объединяют переменные в группы, для которых коэффициенты корреляции с факторами принимают большие значения по одной группе и меньшие значения по другой. Из этого следует нецелесообразность использования всех четырнадцати факторов. Тем более что можно выделить факторы, объясняющие наибольший % от общей дисперсии, таблицу F5 (приложение).

Как следует из таблицы F.5 (приложение), первый фактор объясняет 29,7% общей дисперсии, второй – 16,1%, третий – 13,4%, и т. д. В свою очередь, накопленная дисперсия по пяти факторам составляет – 77,9%.

Принято считать, что при хорошем факторном решении выбирают столько факторов, чтобы они в сумме (таблица F.5, приложение, последний столбец) объясняли не менее 70-75%. В нашем случае объясняется 77,9%, что довольно хорошо.

Существуют определённые количественные показатели у умерших пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН. Для упрощения выявления и объяснения закономерностей в таблице факторных нагрузок для двух и трёх факторов нами использовано графическое представление факторных нагрузок, рисунки 7.5 и 7.6.

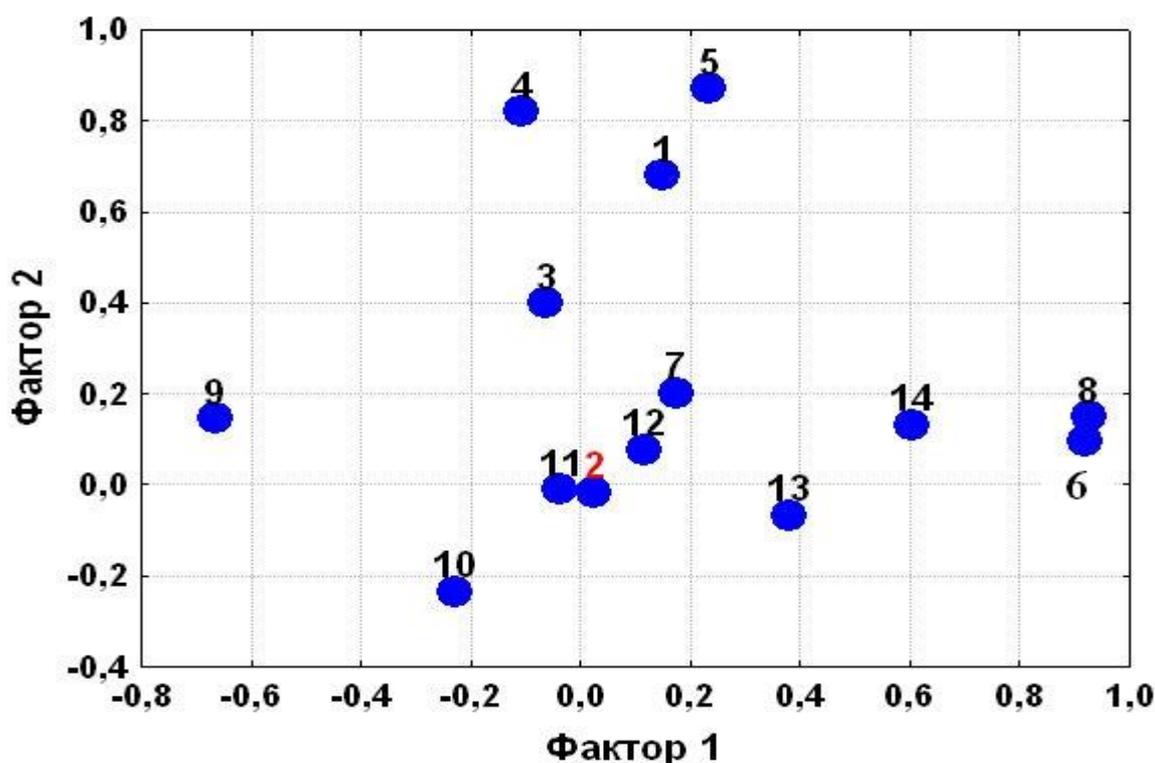


Рисунок 7.5 – Два фактора, вносящих наибольший вес в летальный исход больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН, варимакс нормализованный, метод главных компонент (1-возраст, 2-ИМТ, 3-длительность ВИЧ, 4-судимость, 5-тюремный стаж, 6-гемоглобин, 7-лейкоциты, 8-эритроциты, 9-СОЭ, 10-палочкоядерные, 11-сегментоядерные нейтрофилы, 12-лимфоциты, 13-моноциты, 14- CD_4^+ лимфоциты)

Как наглядно продемонстрировано на рисунке 8.3, наибольший вес в летальный исход больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН вносят (слева направо по рисунку): СОЭ, судимость, «тюремный стаж», уровень гемоглобина и эритроцитов в крови.

Фактор 1, определяющий 21,5% летального исхода больных туберкулезом, с ВИЧ-инфекцией находящихся в лечебном учреждении ФСИН представлен взаимосвязью уровня гемоглобина, эритроцитов и СОЭ. Первая главная

компонента коррелировала с количественными показателями красной крови и их физическими свойствами, при чём зависимость с СОЭ была обратная. Фактор 2 - 16,3% летального исхода объединил судимость и тюремный «стаж» пациентов. Первый и второй факторы оказались никак не связаны между собой. Фактор 3 охватил 13,7% и объединил количество сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов с обратной зависимостью между друг другом. Четвёртый фактор – 15,0% летального исхода состоит из одного показателя: уровня лейкоцитов в крови и связан с третьим фактором через число сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов. Пятый фактор – 11,4% летального исхода также состоит из одного показателя: длительность течения ВИЧ-инфекции.

Факторные нагрузки шести факторов после вращения (варимакс нормализованный) представлены в таблице F.6 (приложение).

В результате операции вращения получены новые собственные значения факторов и соответствующие им факторные нагрузки. Как следует из таблицы F.6 (приложение), после вращения у нас появился третий, четвёртый и пятый фактор и был исключён шестой.

Корреляция между факторами, имеющими наибольший вес представлена в таблице F.7 (приложение).

Как следует из F.7 (приложение), выделенные нами факторы после вращения (варимакс нормализованный) с наибольшим весом смертельного исхода у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН практически не коррелируют между собой.

В результате анализа полученных значений факторных нагрузок определены математические зависимости исследуемых факторов, F.8 (приложение).

Применяя полученные факторы для оценки летального исхода больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН мы существенно сокращаем (с 14 до 5) количество параметров исследования. При этом сохраняется общая информативность о летальном исходе, так как полученные факторы описывают более 70% (77,9%) частных значений количественных

показателей. Следовательно, цель, поставленная в данном исследовании, достигнута.

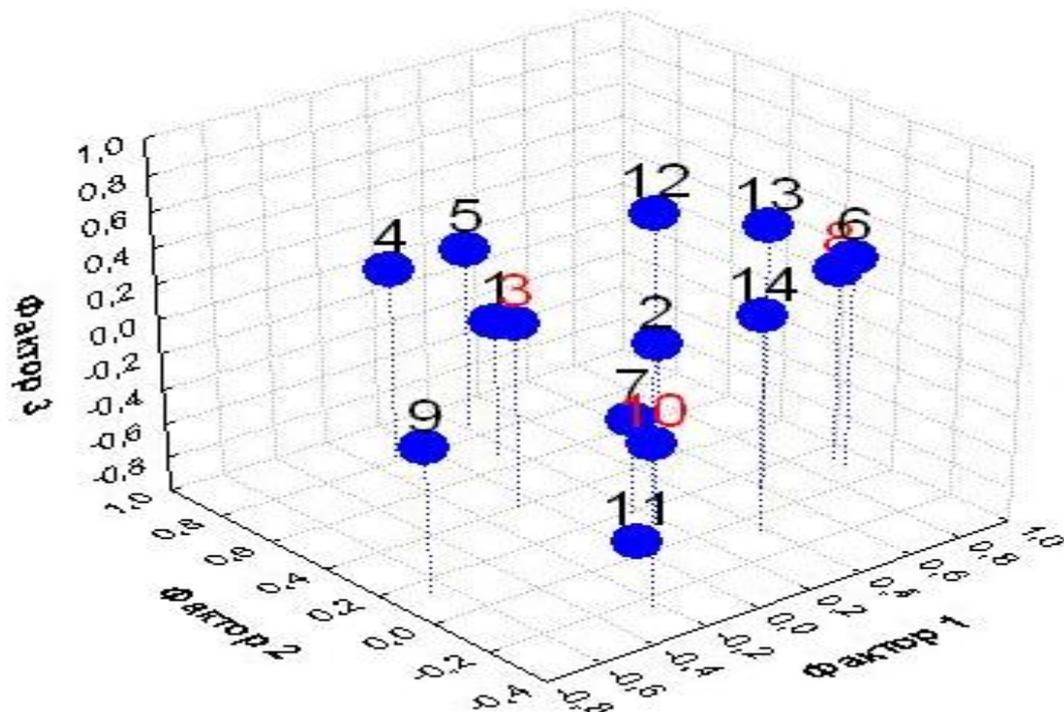


Рисунок 7.6 – Три фактора, вносящих наибольший вес в летальный исход у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН, варимакс нормализованный, метод главных компонент (1-возраст, 2-ИМТ, 3-длительность ВИЧ, 4-судимость, 5-тюремный стаж, 6-гемоглобин, 7-лейкоциты, 8-эритроциты, 9-СОЭ, 10-палочкоядерные, 11-сегментоядерные нейтрофилы, 12-лимфоциты, 13-моноциты, 14-CD₄⁺лимфоциты)

Проведённое исследование изменения итогового коэффициента летального исхода у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН от значений частных количественных показателей методами регрессионного анализа, позволили сформировать линейную модель, которая является основанием для применения методов факторного анализа для редукции частных количественных признаков летального исхода.

Таким образом, у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН при поступлении в стационар, существуют количественные показатели (в сумме 100%) влияющие на развитие летального исхода и которые можно объединить в факторы, рисунок 7.7:

во-первых, на 21,5% фактор «красной крови» (сочетание уровня гемоглобина, эритроцитов - прямая и СОЭ - обратная зависимость);

во-вторых, на 16,3% «социальный» фактор (число судимостей и общего тюремного «стажа» - прямая зависимость);

в-третьих, на 15,0% «лейкоцитный» фактор (число лейкоцитов - обратная зависимость);

в-четвёртых, на 13,7% «нейтрофильно-лимфоцитный» фактор (сочетание числа сегментоядерных нейтрофилов - обратная и лимфоцитов - прямая зависимость);

в-пятых, на 11,4% фактор «длительность ВИЧ-инфекции» (прямая зависимость).

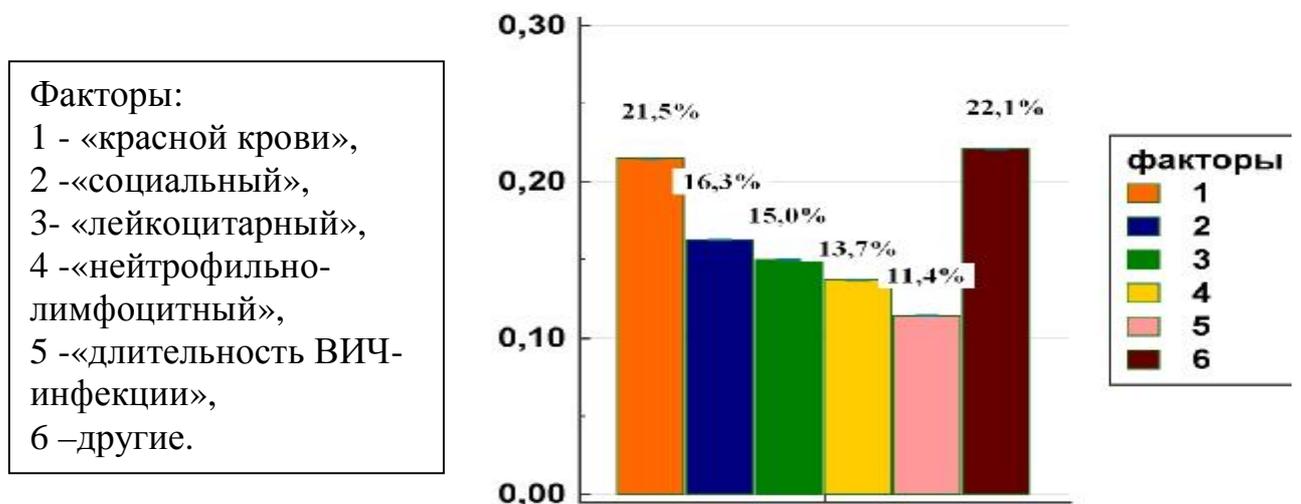


Рисунок 7.7 – Факторы, вносящие наибольший вес в летальный исход у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН

Таблица 7.7 – Точка отсечения показателя для летального исхода

количественный показатель	точка отсечения	SE и SP (%)	P
уровень гемоглобина (г/л)	≤ 131	73,3 и 65,8	<0,0001
уровень эритроцитов ($\cdot 10^{12}/л$)	$\leq 4,0$	60,0 и 77,5	0,0001
СОЭ (мм/час)	> 34	63,3 и 72,1	0,0001
число судимостей	≤ 3	86,7 и 35,4	0,1381
общая длительность пребывания в МЛС (лет)	≤ 4	30,0 и 58,3	0,9537
уровень лейкоцитов ($\cdot 10^9/л$)	$> 6,8$	43,3 и 77,5	0,2134
уровень сегментоядерных нейтрофилов (%)	> 42	83,3 и 37,2	0,2650
уровень лимфоцитов (%)	≤ 23	50,0 и 79,9	0,0012
длительность ВИЧ-инфекции (лет)	> 2	90,0 и 33,0	0,0186

Точка отсечения показателя по данным простой логистической регрессии для летального исхода равна: уровень гемоглобина ≤ 131 г/л ($P < 0,0001$), уровень эритроцитов $\leq 4,0 \cdot 10^{12}/л$ ($P = 0,0001$), СОЭ > 34 мм/час ($P = 0,0001$), уровень лимфоцитов $\leq 23\%$ ($P = 0,0012$), длительность ВИЧ-инфекции > 2 лет ($P = 0,0186$), таблица 7.7. Стоит отметить, что по данным простой логистической регрессии точка отсечения длительности ВИЧ-инфекции для летального исхода равна 2 годам (SE-90,0%, SP-33,0%, $P = 0,0186$), рисунок 7.8.

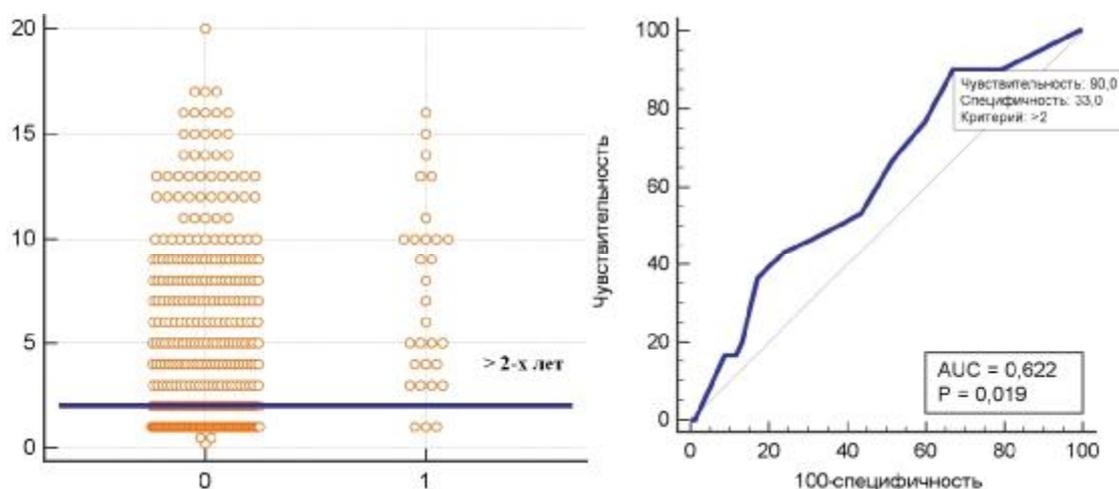


Рисунок 7.8 –Точка отсечения длительности ВИЧ-инфекции для летального исхода

Клиническое наблюдение 5. Особенности тяжёлого течения туберкулеза с ВИЧ-инфекцией у больного с низкой приверженностью к лечению, протекающего

под маской кандидозного сепсиса с отсутствием настороженности по туберкулезу у врачей хирургического стационара и неблагоприятным исходом.

Больной К. 30 лет. Находился на стационарном лечении в филиале «ТБ» ФКУЗ МЧ-43 ФСИН России в хирургическом отделении с диагнозом: ВИЧ-инфекция 4В стадия, фаза прогрессирования без АРВТ. Хронический вирусный гепатит «В и С». Оральный кандидоз. Кандидоз пищеварительного тракта. Грибковый сепсис. Гнойный лимфаденит шейных, надключичных, подмышечных, лимфоузлов средостения. Флегмона шеи, осложненная отеком гортани. Синдром верхней полой вены. Токсическая анемия тяжелой степени.

Пациент поступил в хирургическое отделение с жалобами на сильнейший озноб, опухание шеи, слабость, тошноту и рвоту, отсутствие аппетита, лихорадку до 40,0⁰ С, одышку в покое с усилением при незначительной нагрузке.

ВИЧ-инфекция, антитела к вирусам гепатитов «В и С» выявлены за 14 лет до госпитализации году в СИЗО при скрининговом исследовании. Ранее употреблял наркотики внутривенно. 5 месяцев назад начал принимать АРВТ, но отказался из-за плохой переносимости. Месяц назад внезапно повысилась температура тела и сохранялась повышенная, несмотря на неспецифическую терапию. Для обследования и лечения был этапирован в ЛИУ. При поступлении состояние крайне тяжёлое. Сам себя обслуживать не может из-за слабости. Пониженного питания. Больной вял, кожные покровы бледные, язык обложен белесоватым налетом. Аускультативно – ослабленное везикулярное дыхание по всей поверхности лёгких. Тоны сердца приглушены, сокращения ритмичные. ЧСС=пульс=104 в мин, АД – 90 и 60 мм. рт. ст. ЧДД=22 в мин. Температура 37,2⁰ С (на фоне приёма НПВС). Живот мягкий болезненный в правом подреберье, край печени по краю правой реберной дуги, плотно эластичный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочится самостоятельно.

Локальное состояние: имеется выраженная инфильтрация шеи, очаги флюктуации в области шейных, надключичных лимфатических узлов. Свищевые ходы на шее, в подчелюстной области с гнойным отделяемым. Одутловатость лица.

При флюорографическом исследовании патологии не обнаружено. В общем анализе крови гемоглобин - 124 г/л; эритроциты - $4,40 \cdot 10^{12}$ /л; тромбоциты - $135 \cdot 10^9$ /л; лейкоциты - $13,9 \cdot 10^9$ /л; п-33%, с-54%, э-0%, м-4%, л-0%, СОЭ-68 мм/ч, токсическая зернистость 2+. В иммунограмме: CD_3^+ лимфоциты – 428 кл/мкл, CD_8^+ лимфоциты – 341 кл/мкл, CD_4^+ лимфоциты – 65 кл/мкл (3,1%), индекс иммунорегуляторный – 0,19, ЛТИ – 23, РНК ВИЧ – 700 928 копий/мл. Общий белок 71,9 г/л. В посеве крови на стерильность микроорганизмы не обнаружены. В посеве гноя обнаружен *Staph. epidermidis*. На ЭКГ: синусовый ритм ЧСС=75 в минуту, ЭОС расположена вертикально. На УЗИ органов брюшной полости диффузные изменения печени, спленомегалия с диффузными изменениями. Увеличение забрюшинных лимфатических узлов.

Было проведено вскрытие гнойного лимфаденита шеи справа, подчелюстной области слева, получен жидкий гной, проведено дренирование абсцессов. Назначена антибактериальная терапия (цефалоспорины 4 поколения, азитромицин, бисептол, противогрибковые препараты системного действия), массивная дезинтоксикационная терапия. АРВТ не получал.

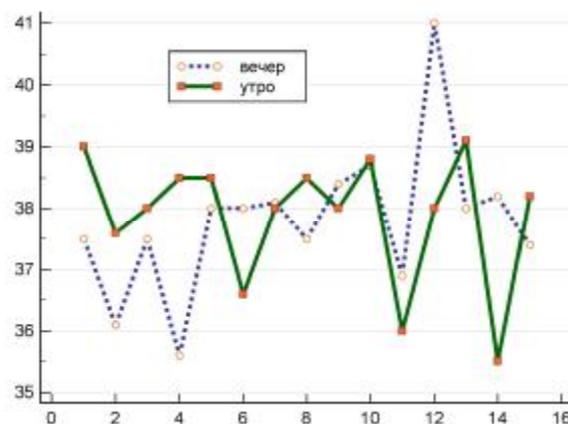


Рисунок 7.9 – Динамика температуры тела больного К.

На фоне проводимой терапии состояние с отрицательной динамикой, сохранялась лихорадка до $41,0^{\circ}\text{C}$ (рисунок 7.9), гноетечение из ран: через 11 дней внезапно появилось заторможенность сознания, потерял сознание, была констатирована смерть.

Патологоанатомическое заключение (микроскопическое описание):

–стенка пищевода: многослойный плоский эпителий в состоянии белковой дистрофии, лимфогистиоцитарная инфильтрация собственной пластинки.

–лимфатический узел средостения: практически отсутствует лимфоидная ткань, очаг казеозного некроза, вокруг которого эпителиоидные клетки. При окраске по Циль-Нильсену выявлены кислотоустойчивые микобактерии.

–стенка кишки: атрофия слизистой, лимфогистиоцитарная инфильтрация собственной пластинки.

–легкое: в большинстве просвета альвеол фибрин полиморфноядерные лейкоциты, в бронхах лейкоцитарно-некротические массы, часть стенок альвеол разрушена, в отдельных полях зрения очаги казеозного некроза с эпителиоидными клетками вокруг.

–селезенка: полная редукция лимфоидных узелков, полнокровие красной пульпы миелоидная метаплазия.

–почки: клубочки различных размеров, округлой формы и лапчатой формы, просвет капсулы Шумлянского-Боумана свободен, мочевое пространство не расширено, фокальный гломерулосклероз, в состоянии тяжелой белковой дистрофии доходящей до некроза.

–миокард: чередование увеличения и уменьшения кардиомиоцитов, вокруг ядер кардиомиоцитов отложение гранул бурого цвета, периваскулярный склероз.

–печень: балочное и дольковое строение сохранено, гепатоциты в состоянии белковой в состоянии очаговой жировой дистрофии располагающейся в центре и по периферии долек, отек стромы, портальные тракты расширены, от них тянутся тяжи фиброзной ткани, портальные тракты инфильтрированы мононуклеарами и полиморфноядерными лейкоцитами. В паренхиме имеются очаги гранулематозного воспаления, состоящие из эпителиоидных клеток, гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса, в центре некоторых казеозный некроз.

Патогистологическое заключение: туберкулез легких, лимфатического узла, печени. Миелоидная метаплазия селезенки, атрофия лимфоидных фолликулов. Фиброз печени. Гипертрофия и бурая атрофия кардиомиоцитов, отек стромы

миокарда, отек паренхимы печени, дистрофия эпителия канальцев почек. Периваскулярный склероз, липофусциноз миокарда.

7.5. Прогнозирование варианта исхода заболевания у больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией при поступлении в стационар ФСИН

Для расчета прогноза исхода заболевания у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН исследованы пациенты 1-й группы с впервые выявленным и рецидивом туберкулеза ($n=262$ и $n=65$) и были разделены ретроспективно по исходу на 3 подгруппы: 1) благоприятный исход (клиническое излечение и стойкое улучшение, $n=262$) 2) неблагоприятный исход (умершие и освобожденные из МЛС по состоянию здоровья, $n=61$) 3) прогрессирование заболевания или хронизация ($n=40$).

Использовался пошаговый дискриминантный анализ, метод «пошаговый вперед», исходно число количественных признаков в модели: 21, значение лямбды Уилкса 0,5502173, приближенное значение F – статистики, связанной с лямбдой Уилкса $(42,206) = 1,707512$ $p < \mathbf{0,0079}$. Разделение прошло успешно ($p < \mathbf{0,0079}$). То есть варианты исследования различаются по набору изученных показателей. Смотрим, какие показатели оказались значимы для разделения.

Таблица 7.8 – Список переменных, включённых в модель

переменные	лямбда Уилкса	Partial	F-статистика	p	Toler.	1-Toler.
возраст	0,557136	0,987582	0,647590	0,525423	0,263268	0,736732
ИМТ	0,557818	0,986374	0,711426	0,493340	0,726252	0,273748
длительность ВИЧ-инфекции (лет)	0,569119	0,966788	1,769162	0,175617	0,733904	0,266096
«стаж» курения (лет)	0,579801	0,948977	2,768986	0,067400	0,303907	0,696093
судимость	0,567659	0,969275	1,632508	0,200455	0,616553	0,383447
«стаж» в МЛС (лет)	0,557018	0,987792	0,636496	0,531212	0,404198	0,595802
гемоглобин	0,551441	0,997781	0,114553	0,891878	0,187460	0,812540
лейкоциты	0,583763	0,942536	3,139848	0,047461	0,555725	0,444275
эритроциты	0,561412	0,980060	1,047809	0,354413	0,279655	0,720345
СОЭ (мм/час)	0,552731	0,995453	0,235251	0,790796	0,341810	0,658190
эозинофилы	0,568397	0,968016	1,701624	0,187474	0,139912	0,860088
палочкоядерные	0,589751	0,932966	3,700327	0,028059	0,046467	0,953533
сегментоядерные	0,569881	0,965494	1,840549	0,163912	0,016521	0,983479
лимфоциты	0,570195	0,964964	1,869883	0,159336	0,015827	0,984173
моноциты	0,561893	0,979222	1,092792	0,339134	0,176216	0,823784
CD ₃ ⁺	0,558839	0,984572	0,806984	0,449003	0,028074	0,971926
CD ₄ ⁺	0,557937	0,986164	0,722544	0,487960	0,125184	0,874816
CD ₈ ⁺	0,557189	0,987487	0,652575	0,522843	0,040551	0,959449
CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	0,555221	0,990988	0,468329	0,627374	0,272901	0,727099
ЛТИ	0,552221	0,996371	0,187573	0,829251	0,526388	0,473612
RNK_HIV	0,552196	0,996416	0,185247	0,831176	0,633774	0,366226

Большинство показателей статистически незначимы. Начинаем избавляться от незначимых показателей, начиная с самого незначимого по одному, каждый раз повторяя дискриминантный анализ, таблица 7.8. Так как после исключения одного показателя необходимо построить новое уравнение и заново оценить значимость всех оставшихся показателей.

В итоге были исключены все показатели кроме пяти: ИМТ, «стаж» курения, уровень гемоглобина, палочкоядерных нейтрофилов и ЛТИ.

Таблица 7.9 – Список переменных, включённых в итоговую модель

переменные	лямбда Уилкса	Partial	F-статистика	p	Toler.	1-Toler.
ИМТ	0,671289	0,940993	6,929157	0,001206	0,982289	0,017711
«стаж» курения (лет)	0,654042	0,965807	3,912125	0,021398	0,996270	0,003730
гемоглобин	0,661168	0,955397	5,158717	0,006461	0,810144	0,189856
палочкоядерные	0,655914	0,963050	4,239610	0,015603	0,831721	0,168279
ЛТИ	0,684055	0,923432	9,162247	0,000150	0,941658	0,058342

Показатели статистически значимы, таблица 7.9. Впервые выявленные больные с туберкулезом и рецидивом заболевания с сочетанием ВИЧ-инфекции статистически значимо различаются по исходу заболевания по пяти показателям: ИМТ, «стаж» курения, уровень гемоглобина, палочкоядерных нейтрофилов и ЛТИ.

Выявим степень различия между признаками. Используем расстояние Махаланобиса (точнее, его квадрат), чем расстояние больше – тем сильнее различаются варианты по комплексу показателей.

Таблица 7.10 – Значения уровней значимости (P) и квадратов расстояний Махаланобиса

подгруппы	P			квадраты расстояний Махаланобиса		
	1-я	2-я	3-я	1-я	2-я	3-я
1-я	-	0,000000	0,204766	0,000000	3,819022	0,382046
2-я	0,000000	-	0,000000	3,819022	0,000000	4,203755
3-я	0,204766	0,000000	-	0,382046	4,203755	0,000000

Статистически значимо различаются подгруппы 1-я и 2-я, 2-я и 3-я, то есть с благоприятным и неблагоприятным исходом, таблица 7.10, то есть 1-я и 2-я подгруппы и 2-я и 3-я группы статистически достоверно различаются в пространстве дискриминантных функций ($p < 0,001$). В нашем случае максимальными различиями по расстоянию Махаланобиса (3,8 усл. ед.) характеризуются подгруппы 1-я и 2-я, и результат сравнения 2-й и 3-й (4,2 усл. ед.), а наибольшим сходством обладают подгруппы 1-я и 3-я (0,38 усл. ед.).

Различия между вариантами представлено на рисунке 7.10.

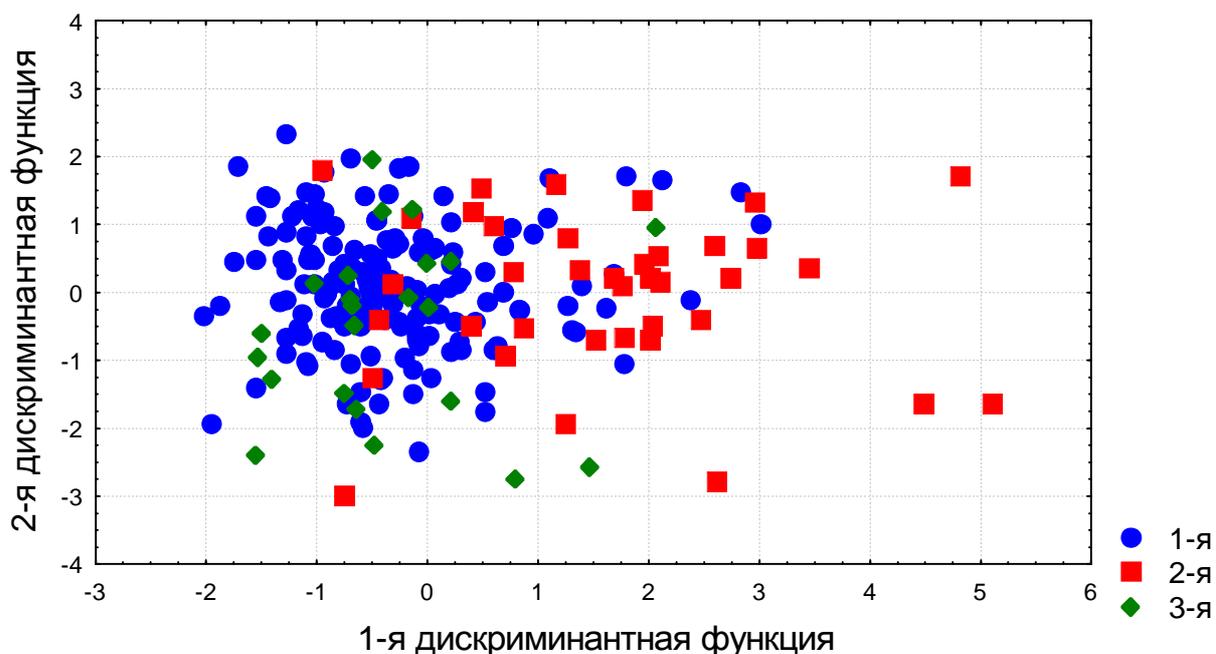


Рисунок 7.10 – Распределение выборок трёх групп (● - 1-я, ■ – 2-я, ◇ - 3-я) в пространстве первой и второй дискриминантных функций

«Облака точек» 1-й и 2-й групп располагаются отдельно друг от друга с небольшими областями перекрываний, а области 1-й и 3-й групп перекрываются, рисунок 7.10.

Для получения дальнейших результатов о природе дискриминации следует провести канонический анализ, таблица 7.11.

Таблица 7.11 – Результаты канонического анализа

Дискриминантная функция	Собственное значение	коэффициент канонической корреляции R	Лямбда Уилкса	χ^2	Степень свободы	P
1-я	0,531299	0,589033	0,631678	102,4407	10	0,000000
2-я	0,033818	0,180865	0,967288	7,4168	4	0,115436

Число выделяемых дискриминантных функций должно быть на единицу меньше числа сравниваемых групп, в данном случае две. Только одна функция успешно разделяет группы, о чем свидетельствуют низкие значения уровней значимости ($P < 0,0000$).

Таблица 7.12 – Стандартизованные коэффициенты дискриминантных функций

признаки	1-я функция	2-я функция	сумма абс.значений
ИМТ	-0,400172	0,371297	0,771469
«стаж» курения (лет)	-0,174493	-0,852203	1,026696
гемоглобин	-0,396023	0,139939	0,535962
палочкоядерные	0,340098	0,362317	0,702415
ЛТИ	0,483156	-0,098491	0,581647
% исходной изменчивости	0,531299	0,033818	-
накопленный %	0,940157	1,000000	-

В нашем случае первая дискриминантная функция учитывает 94,0% исходной изменчивости, вторая – 6,0%, таблица 7.12.

В итоге наших расчётов получены формулы для прогноза варианта исхода заболевания больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией при поступлении в лечебное учреждение ФСИН:

благоприятный исход = $-91,2138 + 4,2971*(\text{ИМТ}) + 0,4426*(\text{«стаж» курения, лет}) + 0,5143*(\text{уровень гемоглобина, г/л}) + 0,6158*(\text{палочкоядерные нейтрофилы, \%}) + 0,4913*(\text{ЛТИ});$

неблагоприятный исход = $-81,8053 + 3,9467*(\text{ИМТ}) + 0,4071*(\text{«стаж» курения, лет}) + 0,4724*(\text{уровень гемоглобина, г/л}) + 0,6861*(\text{палочкоядерные нейтрофилы, \%}) + 0,6630*(\text{ЛТИ});$

прогрессирование или хронизация = $-91,9349 + 4,2025*(\text{ИМТ}) + 0,5119*(\text{«стаж» курения, лет}) + 0,5103*(\text{уровень гемоглобина, г/л}) + 0,5901*(\text{палочкоядерные нейтрофилы, \%}) + 0,5*(\text{ЛТИ});$

С помощью этих функций можно в дальнейшем классифицировать новые случаи. Новые случаи будут относиться к тому классу для которого классифицированное значение максимальное.

В качестве проверки расчетов возьмём показатели реального больного.

благоприятный исход = $-91,2138 + 4,2971*(20,02) + 0,4426*(21) + 0,5143*(138) + 0,6158*(10) + 0,4913*(4,4) = \mathbf{83,401862},$

неблагоприятный исход = $-81,8053 + 3,9467*(20,02) + 0,4071*(21) + 0,4724*(138) + 0,6861*(10) + 0,6630*(4,4) = 80,726134,$

прогрессирование или хронизация = $-91,9349 + 4,2025*(20,02) + 0,5119*(21) + 0,5103*(138) + 0,5901*(10) + 0,5*(4,4) = 81,47145$.

Классификационное значение наибольшее у показателя – благоприятный исход. Действительно, у больного, показатели которого рассчитывались в качестве проверки формул, в итоге наблюдения клиническое излечение туберкулеза.

Резюме

Выживаемость выше при лечении больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией (почти в 2 раза) у пациентов в лечебном учреждении ФСИН, чем в гражданском ПТД.

Вероятность выживаемости больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН не зависит от характера ЛУ МБТ в лечебном учреждении ФСИН.

Симптомы при поступлении в стационар: одышка, головные боли и кандидоз ЖКТ (по лабораторным данным) являются статистически значимыми качественными факторами риска развития летального исхода больного туберкулеза с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН.

При этом возможный летальный исход у больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН при поступлении в стационар, зависит от количественных показателей (в сумме 100%) влияющих на развитие летального исхода и которые можно объединить в факторы:

во-первых, на 21,5% фактор «красной крови» (сочетание уровня гемоглобина, эритроцитов - прямая и СОЭ - обратная зависимость);

во-вторых, на 16,3% «социальный» фактор (число судимостей и общего тюремного «стажа» - прямая зависимость);

в-третьих, на 13,7% «нейтрофильно-лимфоцитный» фактор (сочетание числа сегментоядерных нейтрофилов - обратная и лимфоцитов - прямая зависимость);

в-четвёртых, на 15,0% «лейкоцитный» фактор (число лейкоцитов - обратная зависимость);

в-пятых, на 11,4% фактор «длительность ВИЧ-инфекции» (прямая зависимость).

Предложены формулы для прогнозирования варианта исхода заболевания у больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией при поступлении в стационар ФСИН:

благоприятный исход = $-91,2138 + 4,2971*(ИМТ) + 0,4426*(\text{«стаж» курения, лет}) + 0,5143*(\text{уровень гемоглобина, г/л}) + 0,6158*(\text{палочкоядерные нейтрофилы, \%}) + 0,4913*(ЛТИ);$

неблагоприятный исход = $-81,8053 + 3,9467*(ИМТ) + 0,4071*(\text{«стаж» курения, лет}) + 0,4724*(\text{уровень гемоглобина, г/л}) + 0,6861*(\text{палочкоядерные нейтрофилы, \%}) + 0,6630*(ЛТИ);$

прогрессирование или хронизация = $-91,9349 + 4,2025*(ИМТ) + 0,5119*(\text{«стаж» курения, лет}) + 0,5103*(\text{уровень гемоглобина, г/л}) + 0,5901*(\text{палочкоядерные нейтрофилы, \%}) + 0,5*(ЛТИ);$

Новые случаи будут относиться к тому классу для которого классифицированное значение максимальное.

Учитывая данные факты, врач может прогнозировать риск вероятного летального исхода для поступающего в лечебное учреждение ФСИН пациента, в лечебном учреждении ФСИН и принять необходимые меры в виде перевода в палату интенсивной терапии, дополнительного обследования и адекватного лечения больного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на снижение числа новых случаев туберкулеза в мире (на 2,3% с 2018-2019 гг.) [WHO. Global tuberculosis report. 2020], мы наблюдаем не просто становление, но и колоссальное развитие пандемии двойной инфекции ВИЧ/туберкулез [Pawlowski A. et al., 2012, Montales M. T. et al., 2015, Narendran G. et al., 2016 WHO, 2019]. В настоящее время отмечается концентрация эпидемиологически опасных больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией в МЛС, комплекс пенитенциарных факторов приводит к формированию особого течения коинфекции «туберкулез+ВИЧ», что требует изменения подхода к содержанию и лечению этих больных в условиях социальной изоляции [Пономарев С. Б. и соавт., 2015]. В тоже время научные исследования и публикации по теме пенитенциарного туберкулеза носят единичный характер [Коломиец В. М. и соавт., 2020].

Целью исследования было научно обосновать и разработать комплекс мер по повышению эффективности выявления, диагностики, лечения больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией в медицинских учреждениях ФСИН России за счет применения усовершенствованных подходов к медицинской сортировке, определения прогностических критериев результативности лечения больных и рисков наступления летального исхода.

В задачи исследования входило: изучить эпидемиологические особенности туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в учреждениях ФСИН, частоту ЛТИ в исправительном учреждении ФСИН, усовершенствовать методы выявления туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц в учреждениях ФСИН за счёт определения клинических симптомов с наибольшей чувствительностью и специфичностью, исследовать особенности применения различных методов выявления и диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов в учреждении ФСИН, выявить особенности течения туберкулеза, локализаций специфического поражения, лекарственной устойчивости МБТ у ВИЧ-инфицированных больных лечебного учреждения ФСИН, изучить исходы

химиотерапии туберкулеза в лечебном учреждении ФСИН, определить факторы, влияющие на ее эффективность, разработать пути улучшения результатов лечения, определить и изучить факторы, влияющие на выживаемость и летальность больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез в лечебном учреждении ФСИН.

Для решения поставленных задач было обследовано 864 пациентов, из них 363 с туберкулезом с ВИЧ-инфекцией, находящихся на обследовании и лечении в филиале «Туберкулезная больница» ФКУЗ МСЧ-43 ФСИН России. Были сформированы следующие клинические группы: 1-я группа (основная) - больные туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН (n=363), 2-я группа (контрольная) - больные туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией в гражданском противотуберкулезном диспансере (n=67), 3-я группа (контрольная) - больные туберкулезом без ВИЧ-инфекции в лечебном учреждении ФСИН (n=206), 4-я группа - осуждённые без ВИЧ-инфекции и туберкулеза (n=228). Пациенты 1-й группы в зависимости от времени обнаружения и течению туберкулеза были разделены на 3 подгруппы:

- 1а - 262 пациента (72,2%) с впервые выявленным туберкулезом,
- 1б – 65 пациентов (17,9%) с рецидивом туберкулеза,
- 1в - 36 пациентов (9,9%) с хроническим течением туберкулеза,

В зависимости от исходного количества CD_4^+ лимфоцитов на 5 подгрупп:

- 1.1 - 62 пациента (20,5%) – уровень CD_4^+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл,
- 1.2 - 50 пациентов (16,6%) – уровень CD_4^+ лимфоцитов - 100-199 кл/мкл,
- 1.3 - 56 пациентов (18,5%) – уровень CD_4^+ лимфоцитов от 200-349 кл/мкл,
- 1.4 - 63 пациента (20,9%) – уровень CD_4^+ лимфоцитов от 350-499 кл/мкл,
- 1.5 - 71 пациент (23,5%) – уровень CD_4^+ лимфоцитов 500 и более кл/мкл.

Исследование показало следующее.

В РФ и во ФСИН происходит умеренное увеличение заболеваемости ВИЧ-инфекцией с прогнозом до 64,1 на 100 тыс. населения и 1478,2 на 100 тыс. среднесписочной численности и туберкулезом с ВИЧ-инфекцией до 8,7 и 284,3 на 2023 год соответственно. Происходит это на фоне выраженной тенденции к

снижению заболеваемости туберкулезом в РФ и в УИС, с прогнозом на 2023 год 23,2 на 100 тыс. населения и 396,3 на 100 тыс. среднесписочной численности. Стоит обратить внимание на выраженную тенденцию к увеличению заболеваемости туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в СИЗО (прогноз на 2023 год – 753,0 на 100 тыс. среднесписочной численности) и умеренное снижение в ИУ УИС (165,6 на 100 тыс. среднесписочной численности). Это объясняется увеличением числа данных больных в общегражданской популяции РФ и выявление их при скрининговом обследовании после ареста в СИЗО.

Самые проблемные регионы РФ по заболеваемости туберкулезом с ВИЧ-инфекцией (2020 г) в учреждениях ФСИН принадлежат разным кластерам: Кемеровская область 425,7, Ямало-Ненецкий автономный округ 366,8, Самарская область 361,3 на 100 000 среднесписочной численности.

В промежутке с 2015 по 2020 годы наблюдается снижение заболеваемости туберкулезом с ВИЧ-инфекцией во ФСИН по всем ФО РФ с выраженной тенденцией изменений. Напротив, в ФО по РФ с 2015 по 2019 годы отмечается рост, кроме Центрального, Северо-Западного, Уральского ФО. При этом прогноз на 2023 год заболеваемости туберкулезом с ВИЧ-инфекцией по ФСИН в ФО наибольший в Приволжском - 134,9, Уральском - 119,2, Сибирском - 217,1 на 100 000 среднесписочной численности, в этих же ФО по РФ: 10,3, 16,2, 27,1 на 100 000 среднегодового населения соответственно. Отмечается сильная прямая корреляция между заболеваемостью туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в регионах РФ и во ФСИН ($\rho = 0,605-0,691$, $P < 0,0001$) в 2015-2019 гг.

Выявлено, что 24,6% (56/228) обследованных среди ВИЧ-отрицательных осуждённых положительно реагируют на АТР, то есть имеют ЛТИ.

Получена формула вероятности ЛТИ в ИУ ФСИН:

$$\text{Вероятность ЛТИ в ИУ ФСИН} = \frac{2,71828183^z}{1+2,71828183^z},$$

$$z = -1,39281 + 0,015446x (\text{Д}) + -0,74838x (\text{К}),$$

где Д - длительность пребывания в МЛС в мес., К - наличие контакта с больным туберкулезом=1, нет=0.

Количество больных ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от степени угнетения иммунитета с выявленным туберкулезом рентгенологическим методом увеличивается: с 55,9% (при числе CD₄⁺лимфоцитов менее 100 кл/мкл) до 77,8% (при уровне CD₄⁺лимфоцитов 500 и более кл/мкл) (**P=0,006**) и уменьшается клиническим с 32,2% до 6,3% (**P<0,0001**).

Выявлены клинические признаки у ВИЧ-инфицированных осуждённых высоковероятные на наличие туберкулеза: слабость, кашель с мокротой, клинические проявления микоза, гепатомегалия и лимфаденопатия. Создана формула для расчёта вероятности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных осуждённых по клиническим признакам:

$$\text{Вероятность} = \frac{2,71828183^Z}{1+2,71828183^Z} \quad z=2,4124+(-1,93642)x(C)+(-2,24150)x(K)+(-4,38312)x(M)+2,5655x(\Gamma)+1,78557x(L),$$

где «С» - отсутствие слабости, «К» - отсутствие кашля с мокротой, «М» - отсутствие микоза, «Г» - наличие гепатомегалии, «Л» - наличие лимфаденопатии. В формуле отсутствие слабости (наличие=0, отсутствие=1), отсутствие кашля с мокротой (наличие=0, отсутствие=1), отсутствие микоза (наличие=0, отсутствие=1), наличие гепатомегалии (наличие=1, отсутствие=0), наличие лимфаденопатии (наличие=1, отсутствие=0).

У больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в туберкулезном учреждении ФСИН при снижении уровня CD₄⁺лимфоцитов менее 200 кл/мкл массовая постановка иммунологических проб неэффективна, а именно точка отсечения при постановке пробы с АТР у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией по уровню CD₄⁺лимфоцитов составляет 210 кл/мкл. Ниже этого уровня постановка АТР у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в туберкулезном учреждении ФСИН (с чувствительностью – 56,41%, со специфичностью – 80,49%) при массовом использовании теряет практический смысл, но возможна при индивидуальных показаниях.

Определена диагностическая значимость лабораторных методов детекции возбудителя туберкулеза у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез в лечебном учреждении ФСИН. С помощью люминесцентной микроскопии кислотоустойчивые микобактерии обнаружены у 46,3% (27/80) пациентов (**P<0,0001**). Посредством картриджной системы ДНК МБТ обнаружены методом ПЦР – у 36,3% (29/80) пациентов (**P<0,0001**). Совместное использование

люминесцентной микроскопии и метода ПЦР позволило выявить КУМ или МБТ у 53,8% (43/80) пациентов ($P < 0,0001$). У 43/80 (53,8%) регистрировали обнаружение МБТ или ДНК МБТ хотя бы одним из возможных методов. У 43/80 (53,8%) МБТ выявлялись при сочетании люминесцентной микроскопии и ПЦР ДНК МБТ. Подтверждение культуральным методом было у 41 (95,3%). Одновременно тремя методами возбудитель туберкулеза установлен у 56/80 (70,0%). Результаты культурального и молекулярно-генетического метода совпали в 68,8% (55/80) случаев. В 35,0% (28/80) случаев результаты сочетания обоих методов были положительными, в 65,0% (52/80) - отрицательными. Полученные результаты показали среднюю силу взаимосвязи для двух методов по Крамеру (0,359; $P = 0,999$). Использование сочетания люминесцентной микроскопии и молекулярно-генетического метода повышает выявление МБТ или ДНК МБТ на 7,5% и 17,5%, чем по каждому методу в отдельности. Разность между вероятностью обнаружения КУМ методом люминесцентной микроскопии и ПЦР ДНК МБТ составила – -10,0% (95% ДИ: -20,7-0,7), ($P = 0,115$) (критерий Макнемара).

В лечебном учреждении ФСИН у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией:

- независимо от уровня иммунитета наиболее чаще выявляется в двух возрастных группах: 20-29 лет ($P = 0,001$) и 30-39 лет ($P = 0,003$). При этом в гражданском ПТД чаще в возрасте 30-39 лет ($P = 0,003$);
- отмечается парентеральный путь заражения ВИЧ у 91,7%, для гражданского ПТД напротив, характерен преимущественно половой путь заражения 56,7% ($P < 0,001$);
- при повышении уровня иммунитета увеличивается поражение специфическим процессом лёгких (с 80,6% до 97,2%) ($P = 0,0024$), при снижении уровня иммунитета отмечается увеличение генерализованных форм туберкулеза ($P = 0,077$). Самая частая исходная клиническая форма - инфильтративная;
- при снижении уровня иммунитета отмечается увеличение числа пациентов с острым началом заболевания с 7,0% до 38,7% ($P < 0,001$) и, напротив, при

повышении уровня CD_4^+ лимфоцитов растёт число с постепенным началом заболевания с 61,3% до 93,0% ($P<0,001$);

- чаще диагностируется лёгочная форма у 92,6%, а в гражданском ПТД сочетание внелёгочных и лёгочных форм туберкулеза у 31,3% пациентов ($P<0,001$);

- при снижении уровня иммунитета отмечается увеличение числа больных с выраженной степенью тяжести клинических проявлений: с 5,6% до 77,4% ($P<0,001$), при этом увеличивается число пациентов имеющих слабость ($P<0,001$), похудание ($P<0,001$), лихорадку ($P<0,001$), пониженный аппетит ($P<0,001$) и боли в грудной клетке ($P=0,0174$); увеличивается число пациентов с одышкой и сухими хрипами до 64,5% и 21,0% соответственно ($P<0,001$). Также, независимо от уровня снижения иммунитета наиболее часто встречался кашель с мокротой до 79,0% у пациентов с количеством CD_4^+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл ($P=0,159$);

- кровохаркание чаще определялась при рецидиве 15,4%, чем при впервые выявленном у 1,1% или хроническом течении 2,8% ($P<0,001$);

- среди симптомов и жалоб, обусловленных снижением иммунитета наиболее часто встречаются: лимфаденопатия (50,4%), гепатомегалия (48,8%), спленомегалия (41,6%), боли в правом подреберье (21,2%) головные боли (17,6%) и жидкий стул (8,8%);

- у большинства больных диагностировалась герпетическая инфекция (69,1%) и грибковое поражение кожи и/или слизистых (95,6%). Герпетическая инфекция чаще выявлялась при хроническом течении туберкулеза (86,1%), чем при впервые выявленном (70,6%) и рецидиве (53,8%) ($P=0,002$);

- при улучшении показателей иммунитета число больных с поражением 1-2 сегментов лёгких увеличивается с 44,2% до 69,6% ($P=0,007$). Поражение 3-х и более долей легких определяется у большинства больных (21,2%) при снижении числа CD_4^+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл ($P=0,095$);

- независимо от снижения иммунитета наиболее часто определяются каверны в лёгких с размерами до 2-х см (от 76,7% до 96,7%) ($P=0,173$), чаще с

правосторонней локализацией (от 36,1% до 56,7%) ($P=0,24$). При этом в гражданском ПТД каверны в лёгких обнаруживались чаще (69,7%), чем в лечебном учреждении ФСИН (53,2%) ($P=0,01$);

- уменьшается наличие каверн в лёгочной ткани при повышении уровня иммунитета с 69,2% (36/52) до 43,5% (30/69) ($P=0,008$), при этом поражение корня лёгкого за счёт ВГЛУ у больных с количеством CD_4^+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл встречается чаще – у 17,7% ($P<0,001$), с уменьшением числа больных с данным поражением при увеличении числа CD_4^+ лимфоцитов, наибольшее число пациентов, имеющих миллиарную диссеминацию в рентгенологической картине лёгких у больных с количеством CD_4^+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл – 19,2% (10/52) со снижением при росте уровня CD_4^+ лимфоцитов ($P=0,038$);
- при снижении числа CD_4^+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл у большинства больных определяются палочкоядерный нейтрофиллез (80,6%) ($P<0,001$), лимфоцитопения (41,9%) ($P<0,001$), анемия (53,2%) соответственно снижение уровня гемоглобина и числа эритроцитов ($P<0,001$), увеличение СОЭ (98,4%) ($P<0,001$), при этом более 50 мм/час у 43,5% пациентов ($P<0,001$);
- при снижении числа CD_4^+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл наиболее частым осложнением является дыхательная недостаточность (66,1%) ($P<0,001$), инфекционно-токсический шок (58,1%) ($P<0,001$) и легочно-сердечная недостаточность (27,4%) ($P<0,001$);
- бактериовыделение методом микроскопии обнаруживалось наиболее часто у пациентов с числом CD_4^+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл – 66,1% ($P=0,006$) с уменьшением числа таких больных при повышении уровня иммунитета. Независимо от уровня снижения иммунитета наиболее часто выявлялось скудное бактериовыделение: от 61,0% до 77,8% ($P=0,587$);
- бактериовыделение методом посева зависит от степени угнетения иммунитета и обнаруживалось чаще у пациентов с числом CD_4^+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл – 83,6% и при уровне CD_4^+ лимфоцитов - 100-199 кл/мкл – 84% ($P=0,006$). Чем слабее иммунитет, тем массивнее размножающаяся

микобактериальная популяция и обильней бактериовыделение: при снижении уровня CD₄⁺лимфоцитов: обильное – 35,3% при менее 100 кл/мкл (P=0,029) и, напротив: скудное – 63,6% при числе CD₄⁺лимфоцитов 500 и более кл/мкл (P=0,158);

- число пациентов выделяющих МБТ с ЛУ возбудителя не зависит от уровня иммунодефицита и варьируется в зависимости от его степени тяжести от 57,1% до 70,7% (P=0,559). Происходит это чаще всего за счёт МБТ с МЛУ (включая ШЛУ) МБТ более чем в 2/3 случаев (от 66,6% до 78,4%), причем у пациентов с числом CD₄⁺лимфоцитов менее 100 кл/мкл достигает 78,4% случаев (P=0,757);
- чаще определяется МЛУ (включая ШЛУ) МБТ: 69,9% при этом 81,8% в гражданском ПТД, у пациентов без ВИЧ-инфекции в лечебном учреждении ФСИН – 52,9% (P=0,001);
- различий частот обнаружения ЛУ МБТ к отдельным ПТП от степени иммунодефицита (P>0,061) или длительности течения туберкулеза (P>0,051) нет и среди основных ПТП встречается более чем в 2/3 случаев: к Н – 84,6%, R – 76,3%, E – 67,3%, S – 87,8%. Среди резервных ПТП ЛУ МБТ к отдельным ПТП достигает: 37,8% к Pt, 34,6% к K, по 9,6% к ПАСК и Cap, 3,2% к Cs и у 14,1%, то есть у каждого седьмого - к Fq. Чаще встречается ЛУ к R – 81,8% и K – 36,4% в гражданском ПТД, в отличие от лечебного учреждения ФСИН: 76,3% (P<0,001) и 34,6% (P<0,001) соответственно.

Характеристика клинических и рентгенологических проявлений у больных с туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН подытожена в таблице 8.1.

У больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в качестве итога наблюдения в 2/3 случаев отмечается благоприятный исход: клиническое излечение – 45,5%, стойкое улучшение – 26,7%, неблагоприятный исход отмечается лишь у 1/3 случаев (27,9%).

Наиболее часто при бактериоскопии прекращается бактериовыделение на 3-й месяц у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции – у половины (52,5%), а при ВИЧ-инфекции у 38,3%; по посеву также на 3-й месяц без ВИЧ-инфекции у

51,0%, с ВИЧ-инфекцией у 40,6%; закрытие каверн у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией также на 3-й месяц лечения: в лечебном учреждении ФСИН у 25,4%, без ВИЧ-инфекции – у 15,0%.

Таблица 8.1 - Характеристика клинических и рентгенологических проявлений у больных с туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН

число CD ₄ ⁺ лимфоцитов	клинические проявления	рентгенологические проявления
менее 100 кл/мкл	острое начало (38,7%) постепенное начало (61,3%) лихорадка (85,5%) головные боли (38,7%)	поражение лёгочной ткани (83,9%) каверны (69,2%) поражение ВГЛУ (17,7%) диссеминация (19,2%) поражение плевры (21%)
100-199 кл/мкл	острое начало (28%) постепенное начало (72%) лихорадка (58%) головные боли (30%)	поражение лёгочной ткани (88%) каверны (68,2%) поражение ВГЛУ (8%) диссеминация (15,9%) поражение плевры (12%)
200-349 кл/мкл	острое начало (17,9%) постепенное начало (82,1%) лихорадка (41,1%) головные боли (14,3%)	поражение лёгочной ткани (98,2%) каверны (65,5%) поражение ВГЛУ (нет) диссеминация (14,5%) поражение плевры (23,2%)
350-499 кл/мкл	острое начало (7,9%) постепенное начало (92,1%) лихорадка (28,6%) головные боли (14,3%)	поражение лёгочной ткани (96,8%) каверны (49,2%) поражение ВГЛУ (1,6%) диссеминация (8,2%) поражение плевры (4,8%)
500 и более кл/мкл	острое начало (7%) постепенное начало (93%) лихорадка (33,8%) головные боли (7%)	поражение лёгочной ткани (97,2%) каверны (43,5%) поражение ВГЛУ (нет) диссеминация (2,9%) поражение плевры (14,1%)

Среди больных получающих противотуберкулезные препараты совместно с противовирусными побочные реакции определялись чаще – у 95,6%, чем без АРВТ – у 87,3% ($P=0,008$). При этом в первом случае токсико-аллергические реакции встречались чаще у 63,7%, чем во втором: у 49,6% больных ($P=0,006$).

Таким образом, прогноз эффективности лечения у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН, при поступлении в стационар, считая все количественные показатели (100%) и объединяя их в факторы, состоит:

во-первых, на 20,3% от фактора «красной крови» (сочетание уровня гемоглобина, эритроцитов и СОЭ); во-вторых, на 14,5% от «социального» фактора (сочетание возраста, количества судимостей и общей длительности пребывания в МЛС); в-третьих, на 13,1% от «нейтрофильно-лимфоцитного» фактора (сочетание числа сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов); в-четвёртых, на 8,2% от «моноцитарного» фактора (число моноцитов); в-пятых, от фактора «индекс массы тела (ИМТ)» на 8,2% (значение ИМТ); в-шестых, лишь на 7,5% от «иммунологического» фактора (число CD_4^+ лимфоцитов).

Вероятность неэффективного лечения при поступлении больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебное учреждение ФСИН, зависит от ряда факторов (ОШ): наличие каверны более 4 см в лёгких в 20,9 раз выше ($P=0,0394$), бактериовыделения в 12,7 раз выше ($P<0,0001$), выраженных клинических проявлений в 10,2 раза выше ($P<0,0001$), каверны в лёгком в 7,5 раз ($P<0,0001$), внелёгочных локализаций туберкулёза в 3,4 раз выше ($P=0,0002$), ЛУ МБТ к О и Р ПТП в 3,3 раза выше ($P<0,0001$), МЛУ МБТ в 2,9 раз выше ($P=0,0001$). А также от характера жалоб пациента и данных осмотра: жалобы на жидкий стул в 15,2 раза выше ($P<0,0001$), похудание и одышка по 7,5 раз выше ($P<0,0001$), слабость в 5,0 раз выше ($P<0,0001$), лимфаденопатия выше в 4,4 раз выше ($P<0,0001$), чем при их отсутствии у больного. При этом напротив, наличие следующих признаков: отсутствие клинических проявлений в 8,4 раз ($P=0,0037$), слабые клинические проявления в 4,8 раз ($P<0,0001$), поражение 1-2 сегмента лёгких в 4,3 раз ($P<0,0001$), МБТ в микроскопии (1+) в 3,2 раз ($P=0,0009$), ЛЧ МБТ в 2,3 раз ($P=0,0057$), умеренные клинические проявления в 1,9 раз ($P=0,0297$) увеличивает вероятность эффективного лечения больного.

У больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от вида ЛУ МБТ дольше всего продолжается бактериовыделение с МЛУ МБТ: прекращение бактериовыделения по микроскопии и по посеву мокроты у 50% происходит на 4 месяц и на месяц раньше, чем без ВИЧ-инфекции. Закрывание полости(-ей) распада произойдёт у 50% на 4 месяц с ЛЧ

МБТ, с МЛУ МБТ – на 5 месяц, а у больных без ВИЧ-инфекции с ЛЧ МБТ на 5 месяц, с МЛУ МБТ – на 6 месяц.

Различие во времени прекращения бактериовыделения по микроскопии, по посеву мокроты и закрытие полости(-ей) распада у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН от степени иммуносупрессии, от регулярного приёма или отказа от приёма (не регулярного) АРВТ, от времени обнаружения и течения туберкулеза нет и/или статистически не значимо.

У больных с впервые выявленным ЛЧ туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН при использовании в первичной схеме основных и резервных ПТП прекращение бактериовыделения по посеву мокроты будет более вероятным в 1,5 раза, чем при использовании только основных ПТП с Ме данного события 2 и 3 месяца соответственно с статистически значимым различием ($P=0,039$).

Закрытие полости(-ей) распада у больных с впервые выявленным МЛУ туберкулезом с ВИЧ-инфекцией при использовании в первичной схеме основных и резервных ПТП будет более вероятным в 2,4 раза, чем при использовании только основных ПТП с Ме данного события 3 и 8 месяцев соответственно со статистически значимым различием ($P=0,001$).

Приём противотуберкулезных и противовирусных препаратов при лечении туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН в виде большого объёма таблетированных препаратов снижает качество жизни пациентов, что впоследствии отражается на дальнейшей приверженности к лечению данных заболеваний.

Выживаемость выше при лечении больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией (почти в 2 раза) у пациентов в лечебном учреждении ФСИН, чем в гражданском ПТД (различие статистически не значимо).

Различие вероятности выживаемости больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН от характера ЛУ МБТ в лечебном учреждении ФСИН статистически не значимо.

Симптомы при поступлении в стационар: одышка, головные боли и кандидоз ЖКТ (по лабораторным данным) являются статистически значимыми качественными факторами риска развития летального исхода больного туберкулеза с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН.

При этом возможный летальный исход у больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН, при поступлении в стационар лечебного учреждения ФСИН, считая все количественные показатели за 100% и объединяя их в факторы, зависит: во-первых, на 21,5% от фактора «красной крови» (сочетание уровня гемоглобина, эритроцитов - прямая и СОЭ - обратная зависимость); во-вторых, на 16,3% с «социального» фактора (число судимостей и общего тюремного «стажа» - прямая зависимость); в-третьих, на 13,7% с «нейтрофильно-лимфоцитного» фактора (сочетание числа сегментоядерных нейтрофилов - обратная и лимфоцитов - прямая зависимость); в-четвёртых, на 15,0% с «лейкоцитного» фактора (число лейкоцитов - обратная зависимость); в-пятых, на 11,4% от фактора «длительность ВИЧ-инфекции» (прямая зависимость).

Предложены формулы для прогнозирования варианта исхода заболевания у больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией при поступлении в стационар ФСИН:

благоприятный исход = $-91,2138 + 4,2971*(ИМТ) + 0,4426*(«стаж» \text{ курения, лет}) + 0,5143*(\text{уровень гемоглобина, г/л}) + 0,6158*(\text{палочкоядерные нейтрофилы, \%}) + 0,4913*(ЛТИ);$

неблагоприятный исход = $-81,8053 + 3,9467*(ИМТ) + 0,4071*(«стаж» \text{ курения, лет}) + 0,4724*(\text{уровень гемоглобина, г/л}) + 0,6861*(\text{палочкоядерные нейтрофилы, \%}) + 0,6630*(ЛТИ);$

прогрессирование или хронизация = $-91,9349 + 4,2025*(ИМТ) + 0,5119*(«стаж» \text{ курения, лет}) + 0,5103*(\text{уровень гемоглобина, г/л}) + 0,5901*(\text{палочкоядерные нейтрофилы, \%}) + 0,5*(ЛТИ);$

Новые случаи будут относиться к тому классу для которого классифицированное значение максимальное.

Учитывая данные факты, врач может прогнозировать риск вероятного летального исхода для поступающего в лечебное учреждение ФСИН пациента, в

лечебном учреждении ФСИН и принять необходимые меры в виде перевода в палату интенсивной терапии, дополнительного обследования и адекватного лечения больного.

Таким образом, в результате данной работы впервые разработана и решена крупная научная проблема пенитенциарной фтизиатрии:

- выявлены регионы РФ с высоким уровнем сочетания ВИЧ/туберкулез в учреждениях ФСИН;
- намечены пути повышения эффективности выявления, диагностики и лечения туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией в учреждениях ФСИН;
- разработан алгоритм выявления и диагностики туберкулеза при ВИЧ-инфекции в исправительном учреждении ФСИН;
- представлены чёткие критерии выделения больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией, нуждающихся в интенсивном наблюдении и терапии в лечебном учреждении ФСИН;
- дана исчерпывающая характеристика сочетания туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН и выявлены все факторы, влияющие на эффективность лечения данных пациентов.

ВЫВОДЫ

1. В учреждениях ФСИН РФ с 2010-2020 гг. на фоне снижения заболеваемости заключенных туберкулезом на 76,1% наблюдалось повышение заболеваемости ВИЧ-инфекцией на 20,9%, коинфекцией ВИЧ/туберкулез на 16,2%. Частота выявления коинфекции ВИЧ/туберкулез в СИЗО при первичном обследовании задержанных за тот же период выросла в 3,9 раза.
2. Распространенность латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) в исправительном учреждении ФСИН составила 24,6%.
3. Скрининг клинических симптомов в учреждениях ФСИН РФ является весьма важным методом выявления туберкулеза у ВИЧ-инфицированных заключенных. При выраженной иммуносупрессии (CD_4^+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл) туберкулез выявлен по клиническим признакам у 32,2% больных ВИЧ-инфекцией ($P < 0,0001$).
4. Выявление туберкулеза рентгенологическим методом у ВИЧ-инфицированных лиц в учреждениях ФСИН имеет зависимость от степени угнетения иммунитета. Число больных с выявленным туберкулезом по флюорографии увеличивается с 55,9% при числе CD_4^+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл до 77,8% при уровне CD_4^+ лимфоцитов 500 и более кл/мкл ($P = 0,006$).
5. Применение картриджной системы обнаружения ДНК МБТ с помощью ПЦР позволяет повысить выявляемость возбудителя туберкулеза до 53,8% и усиливает диагностическое значение люминесцентной микроскопии на 16,1%.
6. Кожная проба с АТР у больных ВИЧ-инфекцией имеет наибольшее диагностическое значение при числе CD_4^+ лимфоцитов 210 кл/мкл и более, так как именно при этом уровне напряженности иммунитета обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью – 56,41% и 80,49%, соответственно.
7. Клинико-рентгенологические проявления туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией у пациентов учреждений ФСИН имеют определенные особенности: в пенитенциарной системе чаще выявляли очаговый туберкулез – 17,6% ($P = 0,05$), в ПТД гражданского сектора диссеминированный – 28,4% ($P < 0,001$); деструкция лёгочной ткани у больных в гражданском секторе встречается чаще – в 69,7%, чем

в лечебном учреждении ФСИН – у 53,2% ($P=0,01$), миллиарная диссеминация у 30,3% и у 11,2% соответственно ($P<0,001$).

8. В лечебном учреждении ФСИН микобактерии туберкулеза с МЛУ чаще обнаруживаются у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией – 69,9%, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции – 52,9% ($P=0,001$). На фоне лечения у 18,8% больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН наблюдалось усиление ЛУ МБТ в виде появления дополнительной устойчивости к противотуберкулезным препаратам.

9. У пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез в лечебном учреждении ФСИН не выявлено различий в частоте обнаружения ЛУ МБТ к отдельным ПТП от степени иммунодефицита ($P>0,05$). Наиболее часто ЛУ установлена стрептомицину – 87,8%, изониазиду – 84,6% и рифампицину – 76,3%.

10. Благоприятный исход лечения впервые выявленных в лечебном учреждении ФСИН больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией наблюдали в 74,4% случаях. Применение в схеме химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, фторхинолона и аминогликозида повышает вероятность прекращения бактериовыделения по микроскопии мокроты к концу второго месяца (Ме) химиотерапии в 1,5 раза, ($P=0,114$), закрытия полостей распада в легочной ткани к концу третьего месяца (Ме) – в 1,7 раза ($P=0,07$).

11. К факторам риска развития летального исхода в учреждениях ФСИН у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез относятся: одышка ($P=0,008$) (ОШ=4,4), головная боль ($P=0,004$) (ОШ=3,59), кандидоз ЖКТ ($P<0,0001$) (ОШ=9,99). Вероятность наступления летального исхода, рассчитанная математически, зависит от сочетания уровня гемоглобина, числа эритроцитов и СОЭ на 21,5%; от «социального» фактора (число судимостей и общей длительности пребывания в МЛС) на 16,3%; от числа лейкоцитов на 15,0%; от числа сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов на 13,7%; длительности ВИЧ-инфекции на 11,4%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На федеральном уровне (Минздрав РФ, ФКУ НИИ ФСИН):

– Разработать комплекс мероприятий, направленных на улучшение координационного взаимодействия между лечебными учреждениями ФСИН и медицинскими организациями гражданского сектора по вопросам оказания противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией.

– Внести изменение в нормативно-правовые акты с целью обеспечения диспансерного наблюдения врачами-фтизиатрами за больными ВИЧ-инфекцией, находящихся в учреждениях ФСИН, с целью профилактики и раннего выявления туберкулеза.

– Разработать методические рекомендации по своевременному выявлению и диагностике туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц в исправительных учреждениях ФСИН на основе новых научно-обоснованных данных.

На уровне медицинских организаций ФСИН:

– Использовать комплекс методов диагностического обследования для своевременного выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, включая клинические, лабораторные данные, лучевые методы и иммунодиагностику.

– При скрининговом обследовании больных ВИЧ-инфекции выявлять высоковероятные клинические симптомы туберкулеза и их сочетание в соответствии с разработанным алгоритмом.

– Применять кожную пробу с АТР у больных с ВИЧ-инфекцией при уровне CD₄⁺ лимфоцитов выше 210 кл/мкл для диагностики латентной туберкулезной инфекции с целью формирования группы риска по заболеванию туберкулезом, постановки на диспансерный учёт у фтизиатра и проведения профилактических мер.

– Проводить обследование больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией с помощью молекулярно-генетических методов выявления возбудителя с одновременным определением лекарственной устойчивости.

– При проведении химиотерапии туберкулеза у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией применять способы расчета вероятного исхода лечения, благоприятные и неблагоприятные прогностические признаки. Формировать приверженность больных к лечению учитывая возможное усиление лекарственной устойчивости возбудителя.

– Проводить медицинскую сортировку поступающих больных ВИЧ-инфекцией с применением разработанных алгоритмов и математических формул для определения вероятности наличия туберкулеза и риска наступления быстрого летального исхода.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

«ТБ»	– туберкулезная больница
АРВТ	– антиретровирусная терапия
АТР	– антиген туберкулезный рекомбинантный «Диаскинтест®»
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВСВИ	– воспалительный синдром восстановления иммунитета
ГДУ	– группа диспансерного учета (наблюдения)
ДИ	– доверительный интервал
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
КУМ	– кислотоустойчивые микобактерии
ЛЮМ	– люминесцентная микроскопия
мг	– миллиграмм
мкл	– микролитр
мл	– миллилитр
ИК	– исправительная колония
ИУ	– исправительное учреждение
ИПП	– искусственный пневмоперитонеум
КЖ	– качество жизни
КУМ	– кислотоустойчивые микобактерии
ЛИУ	– лечебно-исправительное учреждение
ЛТИ	– латентная туберкулезная инфекция
ЛУ	– лекарственная устойчивость (лекарственно устойчивый)
ЛЧ	– лекарственная чувствительность (лекарственно чувствительный)
МБТ	– микобактерия(и) туберкулеза
МЛС	– места лишения свободы
МЛУ	– множественная лекарственная устойчивость
МР	– монорезистентность
МСЧ	– медико-санитарная часть

О и Р ПТП	– основные и резервные противотуберкулезные препараты
О ПТП	– основные противотуберкулезные препараты
ОР	– относительный риск
ОШ	– отношение шансов
ПР	– полирезистентность
ПТП	– противотуберкулёзные препараты
ПТД	– противотуберкулёзный диспансер
ПЦП	– пневмоцистная пневмония
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СИЗО	– следственный изолятор
ТВГЛУ	– туберкулез внутригрудных лимфатических узлов
ТПЛУ	– туберкулез периферических лимфатических узлов
ТКФ(ТМФ)	– точный критерий Фишер
УИС	– уголовно-исполнительная система
ФКУЗ	– федеральное казённое учреждение здравоохранения
ФСИН	– федеральная служба исполнения наказаний
ШЛУ	– широкая лекарственная устойчивость
Am	– амикацин
AUC	– площадь под кривой
Cap	– капреомицин
Cs	– циклосерин
DF	– число степеней свободы
E	– этамбутол
Fq	– фторхинолон(ы)
H	– изониазид
HBV	– вирус гепатита «В»
HCV	– вирус гепатита «С»
K	– канамицин
Lfl	– левофлоксацин

LQ	– верхний квартиль
max	– наибольшее значение
Me	– медиана
min	– наименьшее значение
Ofl	– офлоксацин
Pas (ПАСК)	– пара-аминосалицилат натрия
Pt (Eth)	– протионамид (этионамид)
R	– рифампицин
Rb	– рифабутин
S	– стрептомицин
Se	– среднеквадратическая (стандартная) ошибка по Делонг и др.
SE	– чувствительность
SP	– специфичность
UQ	– нижний квартиль
Z	– пипразинамид
25-75%	– межквартильный интервал

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев, Р. Ю. Маркеры белково-энергетической недостаточности у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией в процессе лечения / Р. Ю. Абдуллаев, О. Г. Комисарова, Л. Н. Герасимов // Туберкулез и болезни легких. - 2018. - №7. - С. 39-45.
2. Абдулова Е. А. Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации, в том числе в учреждениях уголовно-исполнительной системы / Е. А. Абдулова // Ведомости уголовно-исполнительной системы. - 2017. - №8 - С. 61-64.
3. Анализ мутаций микобактерий туберкулеза, определяющих их лекарственную устойчивость, у больных с нелеченным туберкулезом лёгких при разном ВИЧ-статусе в Свердловской области / Г. В. Панов, С. Н. Андреевская, Е. Е. Ларионова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2017. - № 2. - С. 27-32.
4. Анализ состояния заболеваемости туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией (на примере пяти областей Центрального федерального округа) / Н. В. Белякова, О. П. Фролова, Л. В. Золотарева, О. А. Новоселова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2010. - № 5. - С. 54-59.
5. Анализ структуры множественно лекарственно-устойчивых форм туберкулеза и эффективности их лечения у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией / А. П. Астровко, Е. М. Скрягина, Г. Л. Гуревич [и др.] // Рецепт. - 2017. - №1. - С. 38-46.
6. Аптон, Г. Анализ таблиц сопряженности / Г. Аптон. –Москва: Мир, 1982. - 126 с.
7. Асамбаев, А. А. ВИЧ и туберкулез / А. А. Асамбаев, Р. Х. Ахметова // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. - 2014. - №3. - С. 38-41.
8. Ашаханова Д. А. Актуальные проблемы медицинского обеспечения ВИЧ-инфицированных в пенитенциарных учреждениях / Д. А. Ашаханова // Научное сообщество студентов. Междисциплинарные исследования : материалы XLIV студенческой междунар. науч.-практ. конф. (Новосибирск, 07-17 мая 2018 г.).–

Новосибирск :Изд-во Ассоциации научных сотрудников "Сибирская академическая книга", 2018. –С. 580-584.

9. Бекеева, С. К. Клинико-морфологическая характеристика сочетанной ВИЧ- и туберкулез-инфекции у жителей Челябинска по материалам аутопсий / С. К. Бекеева, О. В. Рыбакова, М. Р. Туркова :материалы 69-й межвузовской (IV Всероссийской) итоговой науч. студенческой конф. с междунар. участием, посвященной 70-летию Победы в Великой Отечественной войне.– Челябинск:Изд-во Южно-УральскогоГМУ, 2015. - С. 14-15.

10. Белякова, Н. В. Совершенствование профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных учреждениях : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.16 / Белякова Надежда Викторовна; Науч.-исслед. ин-т фтизиопульмонологии. - Москва, 2011. - 26 с.

11. Белякова, Н. В. Химиопрофилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных учреждениях / Н. В. Белякова // Ученые записки Орловского государственного университета. - 2010. - № 4. - С. 174-179.

12. Богданович, А. С. Гематологические изменения у пациентов с впервые выявленным ВИЧ-ассоциированным туберкулезом лёгких / А. С. Богданович // Проблемы и перспективы развития современной медицины :сборник научных статей X Республиканской науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых (Гомель, 03-04 мая 2018 г.). – Гомель:Изд-во Гомельского ГМУ, 2018. - С. 124-126.

13. Боровицкий, В. С. Инфильтративный туберкулез легких в лечебно-исправительном учреждении ФСИН / В. С. Боровицкий // Пульмонология. – 2013. – Т. 23, № 4. – С. 68-72.

14. Боровицкий, В. С. Кандидоз желудочно-кишечного тракта – важный предиктор неблагоприятного исхода у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией / В. С. Боровицкий // Проблемы медицинской микологии. – 2021. –Т. 23, № 1. – С. 20 – 24.

15. Боровицкий, В. С. Клинические проявления туберкулеза лёгких в зависимости от ВИЧ-статуса в туберкулезной больнице ФСИН / В. С. Боровицкий

// Материалы VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана – Ташкент, 2015. – С. 151.

16. Боровицкий, В. С. Побочные реакции при лечении больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в тюремной больнице / В. С. Боровицкий // Международная научно-практическая конференция «Современные технологии диагностики, лечения, профилактики инфекционных и паразитарных болезней» (Бухара, 8-9 апреля 2019 г.): сборник материалов / под ред. А.Ш. Иноятова. – Бухара: 2019. – С. 75.

17. Боровицкий, В. С. Прогнозирование риска развития латентной туберкулезной инфекции у лиц, отбывающих наказание в исправительном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний / В. С. Боровицкий // Туберкулез и болезни легких. – 2018. –Т. 96, № 3. – С. 19– 23.

18. Боровицкий, В. С. Противовирусная терапия и качество жизни у больных туберкулезом лёгких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией в туберкулезной больнице ФСИН / В. С. Боровицкий // Медицинский альянс. – 2015. - №1. – С. 176-177.

19. Боровицкий, В. С. Рентгенологические проявления туберкулеза лёгких, сочетанного с инфекцией вирусом иммунодефицита человека, при различной степени иммуносупрессии у лиц с девиантным поведением / В. С. Боровицкий // Пульмонология. – 2018. – Т.28, №2. – С. 211-216.

20. Боровицкий, В. С. Скрининговые клинические признаки туберкулеза у ВИЧ-инфицированных осужденных в исправительном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний / В. С. Боровицкий // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 87-97.

21. Боровицкий, В. С. Уточнение порога отсечения с наибольшей чувствительностью и специфичностью по уровню CD4-лимфоцитов у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией для пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным / В. С. Боровицкий // Фтизиатрия и пульмонология. – 2018. – №1(18). – С. 68-69.

22. Боровицкий, В. С. Эффективность лечения впервые выявленного туберкулеза в зависимости от ВИЧ-статуса в противотуберкулезном учреждении

Федеральной службы исполнения наказаний / В. С. Боровицкий // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – Т. 12, № 1. – С. 83-90.

23. Боровицкий, В. С. Эффективность лечения лекарственно чувствительного туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в противотуберкулезном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний / В. С. Боровицкий // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 33-40.

24. Боровицкий, В. С. Эффективность лечения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в противотуберкулезном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний в зависимости от вида лекарственной устойчивости возбудителя / В. С. Боровицкий // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 64-70.

25. Бородулина, Е. А. Клинико-диагностические особенности костно-суставного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / Е. А. Бородулина, А. Ю. Колачева, Н. В. Колачева // Наука и инновации в медицине. - 2017. - № 2 - С. 34-38.

26. Быков, С. А. Эффективность и нежелательные явления различных схем антиретровирусной терапии у больных с ко-инфекцией ВИЧ и туберкулез в Ростовской области / С. А. Быков, А. И. Быкова // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 2014.- №3. - С. 79-80.

27. Быхалов, Л. С. Оценка показателей разработки индивидуальных программ реабилитации среди лиц взрослого и детского населения, признанных инвалидами при ко-инфекции ВИЧ/ТБ в Волгоградской области / Л. С. Быхалов, Л. В. Деревянченко // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья детей с ВИЧ-инфекцией : материалы научн.-практ.конф. с междунар. участием (Санкт-Петербург, 14-15 мая 2018г.). - Санкт-Петербург:Изд-во Общественной организации «Человек и его здоровье», 2018. – С. 49-52.

28. Быхалов, Л. С. Повторная инвалидность и реабилитация при коинфекции ВИЧ и туберкулез в Волгоградской области / Л. С. Быхалов, Л. В. Деревянченко, О. Г. Елисеева // Туберкулез и сочетанные инфекции: вызовы и перспективы :

материалы Всероссийской научн.-практ. конф. с междунар. участием (Москва, 1-2 июня 2017г.). – Москва : Нью-Терра, 2017. - С. 8-9.

29. Бююль, А. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей: Пер. с нем. / Ахим Бююль, Петер Цёфель – СПб.: ООО «ДиаСофтЮП», 2005 – 608 с.

30. Викторова И. Б., Ханин А. Л., Зимина В. Н. Летальные исходы у больных с ВИЧ-инфекцией в крупном противотуберкулезном учреждении Кемеровской области / И. Б. Викторова, А. Л. Ханин, В. Н. Зимина // Журнал инфектологии. - 2017. - № 3. - С. 25-31.

31. Викторова, И. Б. Коинфекция (ВИЧ-инфекция/туберкулез) у беременных женщин / И. Б. Викторова, А. В. Нестеренко, В. Н. Зимина // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - № 12. - С. 8-18.

32. ВИЧ-ассоциированный туберкулез: особенности морфологической картины у пациентов, не получающих противовирусную терапию. Причины смерти / А. В. Привалихина, П. С. Спицын, Д. О. Архипов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 6. - С. 258.

33. ВИЧ-инфекция и СПИД :национальное руководство / под редакцией акад. РАН В.В.Покровского. – Москва :ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 521 с.

34. Вич-инфекция и туберкулез позвоночника: основные аспекты общей проблемы / Е. В. Решетнева, А. Ю. Мушкин, В. Н. Зимина, А. С. Лазарева // Инфекционные болезни. - 2015. - № 4. - С. 22-29.

35. ВИЧ-инфекция у взрослых : клин.рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации; Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. – Москва,2017. – 64с.

36. Владимиров, К. Б. Роль флюорографического обследования в выявлении туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных учреждениях / К. Б. Владимиров, Г. Ю. Марфина, А. К. Иванов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2015. - № 2. - С. 69-76.

37. Внелёгочные локализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / М. В. Сеницын, Е. М. Белиловский, И. А. Соколова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2017. - №11. - С. 19-26.
38. Воронова, И. Н. ВИЧ-инфекция и туберкулез глаз / И. Н. Воронова, В. М. Хокканен, С. И. Санаева // Медицинский вестник Башкортостана. - 2017. - № 2. - С. 122-125.
39. Вострокнутов, М. Е. Динамика эпидемиологических показателей сочетанной патологии «Туберкулез и ВИЧ-инфекция» среди лиц, отбывающих наказание / М. Е. Вострокнутов, П. Г. Сысоев // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. - 2017. - № 11. - С. 181-186.
40. Высокоактивная антиретровирусная терапия у ВИЧ-инфицированных заключённых в республике Таджикистан / Р. М. Нуров, Х. К. Рафиев, А. Е. Гончаров, Б. И. Асланов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2014. - № 3. - С. 105-110.
41. Выявление запущенных форм туберкулеза среди освобождённых и отбывающих наказание заключённых и бездомных лиц, инфицированных ВИЧ, в многоцентровом когортном исследовании / З. М. Загдын, Т. И. Данилова, Н. Ю. Ковалев [и др.] // Медицинский альянс. - 2016. - № 3. - С. 42-50.
42. Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте и массивность бактериовыделения у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом / В. Н. Зиминова, О. Е. Микова, Т. А. Варецкая [и др.] // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. - №7. – С. 17-23.
43. Гаранин, А. В. Особенности лечения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в пенитенциарных условиях / А. В. Гаранин, В. В. Авдеева, Д. И. Коломиец // Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема : сборник трудов Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием(Курск, 30 ноября 2016г.) /под общей ред. Л. В. Силиной, В. М. Коломиец, В. Я. Провоторова. –Курск :Изд-во Курского ГМУ, 2016. - С. 56-60.

44. Генерализованный туберкулез – маркер ВИЧ-инфекции / Т. В. Карасева, А. В. Козлова, С. Н. Лешок [и др.] // Университетская медицина Урала. - 2017. - № 2. - С. 62-64.
45. Герасимов, Л. Н. Показатели системного воспалительного ответа у больных туберкулезом лёгких с ВИЧ-инфекцией / Л. Н. Герасимов, Р. Ю. Абдуллаев, О. Г. Комисарова // Лабораторная служба. – 2017. – №3. – С. 78-79.
46. Гистологические и ультраструктурные изменения в лёгких при ВИЧ-инфекции в сочетании с туберкулезом / Ю. Р. Зюзя, Т. Г. Бархина, Ю. Г. Пархоменко, В. П. Черников // Архив патологии. - 2015. - № 1. - С. 23-29.
47. Глухова, С. В. Анализ пятилетнего наблюдения за пациентами с коморбидной патологией ВИЧ-туберкулез / С. В. Глухова // Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты: сборник материалов XI всероссийской (85-ой итоговой студенческой науч. конф. СНО с междунар. участием(Самара, 12 апреля 2017 года).-Самара:Изд-во Самарского ГМУ, 2017. - С. 87-88.
48. Гопоняко, С. В. Гендерно-возрастная характеристика пациентов с впервые выявленным ВИЧ-ассоциированным туберкулезом лёгких в Гомельской области / С. В. Гопоняко, И. В. Буйневич, С. В. Бутько // Фтизиатрия и пульмонология. - 2017. - №15. - С. 86-87.
49. Гржибовский, А. М. Анализ номинальных данных / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 6. – С. 1–25.
50. Гржибовский, А. М. Анализ трех и более групп количественных данных / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 3. – С. 50–58.
51. Диагностические операции у больных с ВИЧ-инфекцией с поражением органов грудной клетки / М. В. Сеницын, М. Н. Решетников, Б. Г. Барский [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2018. - № 2. - С. 96-102.
52. Динамика заболеваемости и факторы риска развития ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в Омской области / О. А. Пасечник, С. Н. Руднева, М. П. Татаринцева, Т. А. Шахова // Здравоохранение Российской Федерации. - 2015. - № 2. - С. 29-32.

53. Дудченко, А. В. Возможности иммунодиагностики туберкулеза у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции / А. В. Дудченко, Н. Л. Карпина, М. М. Авербах // Туберкулез и болезни легких. - 2018. - № 4. - С. 52-57.
54. Заболеваемость внелёгочным туберкулезом и ВИЧ-инфекция / Е. В. Кульчавеня, И. И. Жукова, Т. В. Алексеева, С. Ю. Шевченко // Медицина и образование в Сибири. - 2016. - № 4. - С. 8.
55. Загдын, З. М. Сочетанная патология: туберкулез и ВИЧ-инфекция на Северо-Западе России / З. М. Загдын, В. Б. Галкин, Г. С. Баласанянц // Журнал инфектологии. - 2013. - № 3. - С. 19-27.
56. Зайцева, Е. В. Смертность больных туберкулезом в пенитенциарной системе Санкт-Петербурга и Ленинградской области за 7 лет / Е. В. Зайцева, И. Ю. Мастерова // Медицинский альянс. - 2015. - № 1. - С. 178-179.
57. Зайцева, Е. В. Туберкулез органов дыхания у ВИЧ-инфицированных осуждённых больных в пенитенциарных учреждениях: автореферат диссертации кандидата медицинских наук: 14.00.26 / Зайцева Елена Валерьевна; Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. - Санкт-Петербург, 2009. – 24 с.
58. Зоркальцева, Е. Ю. Клиника туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией у детей в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации / Е. Ю. Зоркальцева, С. В. Пугачева, Л. В. Зовмер // Забайкальский медицинский вестник. - 2017. - №4. - С. 97-102.
59. Иммунологические методы у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией при различном уровне иммуносупрессии / В. В. Манина, А. А. Старшинова, А. М. Пантелеев [и др.] //Туберкулез и болезни лёгких. – 2015. – №7. – С. 87-88.
60. Интенсивная терапия пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом / А. С. Глушанина, В. В. Тихоновец, А. В. Панкратов [и др.] // Наука через призму времени. - 2018. - № 4. - С. 223-226.

61. Инфекционные социально значимые заболевания в местах лишения свободы / Ю. В. Михайлова, О. Б. Нечаева, Е. А. Самарина [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. - 2017. - №1. - С. 29-35.
62. Использование контрольных графиков для дозорного эпиднадзора за ИППП и ВИЧ-инфекцией среди лиц, находящихся под стражей / А. Н. Барина, Ю. В. Янчук, В. Л. Николаенко [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2015. - №1. - С. 76-83.
63. Исходы ко-инфекции туберкулез/вирус иммунодефицита человека в зависимости от модели оказания медицинской помощи в Казахстане / Э. А. Аликеева, Ж. К. Исмаилов, А. М. Арингазина [и др.] // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. - 2018. - № 2. - С. 37-45.
64. Казьмин, А. С. Особенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных заключённых / А. С. Казьмин, И. А. Мацнева, И. С. Дерижанова // Молодой ученый. - 2016. - № 15.2. - С. 11-13.
65. Калинин, И. В. Особенности лекарственного обеспечения ВИЧ-инфицированных в учреждениях уголовно-исполнительной системы / И. В. Калинин, Т. И. Кабакова // Современные социально-экономические тенденции развития фармацевтической отрасли : коллективная монография/ под ред. Т. И. Кабаковой. – Уфа : Изд-во Аэтерна, 2018. - С. 37-53.
66. Калуженина, А. А. Проблема генерализации туберкулезного процесса у ВИЧ-инфицированных больных / А. А. Калуженина, В. С. Роточкова, М. А. Шейкина // European Scientific Conference : сборник статей IX Международной науч.-практ. конф. (Пенза, 07 марта 2018 г.) : в 2 частях.– Москва : Изд-во МЦНС «Наука и Просвещение», 2018. - С. 160-163.
67. Каплун, В. А. Особенности структуры заболеваний у осуждённых в России / В. А. Каплун ; отв. ред. А. Г. Чириков // Уголовно-исполнительная система сегодня: взаимодействие науки и практики : материалы Всероссийской науч.-практ. конф. (Новокузнецк, 25–26 октября 2017 г.) - Новокузнецк : Изд-во Кузбасского института Федеральной службы исполнения наказаний, 2017. - С. 93-96.

68. Ким, Дж.-О. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ / Дж.-О. Ким, Ч. У. Мьюллер, У. Р. Клекка. – Москва: Финансы и статистика, 1989. – 215 с.
69. Клевно, Н. И. Чувствительность кожных тестов при туберкулезе у детей с ВИЧ-инфекцией / Н. И. Клевно // Туберкулез и болезни лёгких. – 2014. - №7. – С. 37-40.
70. Климова, Н. В. Туберкулез у больных СПИДом /Н. В. Климова, А. А. Гаус // Вестник СурГУ. Медицина. - 2017. - № 3. - С. 19-26.
71. Клинико-лабораторные предикторы неудач лечения пациентов с коинфекцией ВИЧ/внелёгочной туберкулез / О. А. Голубовская, В. И. Петренко, Л. А. Климанская, О. А. Подолук // Клиническая инфектология и паразитология. - 2018. - № 3. - С. 338-351.
72. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей Свердловской области / С. Н. Скорняков, Ю. П. Чугаев, Н. Г. Камаева [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2013. - № 2. - С. 116-120.
73. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВИЧ-инфекции у взрослых / А. И. Мазус, А. Ю. Пронин, Г. Д. Каминский [и др.] - Москва, 2014.- 69 с.
74. Корецкая, Н. М. Первый опыт применения иммуномодулятора «Ферровир» в комплексном лечении больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в пенитенциарных учреждениях / Н. М. Корецкая, В. Ф. Элярт, А. В. Суржик // Научные исследования и разработки в эпоху глобализации : сборник статей междунар.науч.-практ. конф. (Пермь, 25 ноября 2016 г.).–Уфа : Изд-во Аэтерна, 2016. - С. 116-118.
75. Критерии своевременной диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / А. М. Пантелеев, О. В. Никулина, М. С. Драчева, О. В. Пантелеева // Медицинский совет. – 2016. - №10. – С. 120-124.
76. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине : руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ.; под ред. В. П. Леонова. – Москва: Практическая медицина, 2011. – 480 с.: ил.

77. Лаптева, Т. В. ВИЧ-ассоциированный туберкулез: особенности морфологической картины / Т. В. Лаптева, А. К. Кобдабаева // Актуальные вопросы научных исследований : сборник науч. трудов по материалам II Международной науч.-практ. конф. (Иваново, 15 мая 2016 г.). –Иваново : Изд-во Научно-исследовательский центр «Диалог», 2016. - С. 67-69.
78. Лекарственная устойчивость возбудителя и результаты интенсивной фазы лечения больных туберкулезом органов дыхания / С. Е. Борисов, Н. В. Литвинова, Т. Н. Иванушкина [и др.] // Медицинский альянс. – 2013. - №1. – С. 74-79.
79. Лекарственная устойчивость микобактерий у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных учреждениях Санкт-Петербурга / К. Б. Владимиров, Е. В. Зайцева, Г. Ю. Марфина, А. К. Иванов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2014. - № 2. - С. 110-117.
80. Лехляйдер, М. В. Сравнительный риск заболевания туберкулезом населения крупного города в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции / М. В. Лехляйдер, П. Н. Новоселов, В. В. Охтяркина // Фтизиатрия и пульмонология. - 2013. - № 1 - С. 32.
81. Лечение туберкулеза в современных условиях / М. В. Сеницын, М. В. Калинина, Е. М. Белиловский [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. - №8. – С. 86-94.
82. Манина, В. В. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: эпидемическая ситуация в России и в мире за последние десять лет, особенности выявления и диагностики / В. В. Манина, А. А. Старшинова, А. М. Пантелеев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2017. - № 4. - С. 7-16.
83. Маскина, Т. Н. Причины смерти больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в противотуберкулезном стационаре / Т. Н. Маскина, Э. В. Бородулина, Е. С. Вдоушкина // Аспирантские чтения – 2015 : сборник материалов науч.-практ. конф. с международным участием "Молодые учёные XXI века - от идеи к практике", посвященной 85-летию Клиник СамГМУ (Самара, 12 октября 2015 года).–Самара : Аэропринт, 2015. - С. 63-64.

84. Методические рекомендации по химиотерапии впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом лёгких и больных с рецидивами деструктивного туберкулеза с бактериовыделением в учреждениях уголовно-исполнительной системы Российской Федерации // Мишин В. Ю., Сидорова С. В. - ФСИН Минюста РФ от 14.09. 2006 г. - № 10/22-2665. – 10 с.
85. Микова О. Е. Эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом, и оптимизация клиничко-микробиологической диагностики туберкулеза у коинфицированных : автореферат диссертациикандидата медицинских наук: 14.02.02 / Микова Оксана Евстегнеевна; Перм. гос. мед.ун-т им. акад. Е.А. Вагнера. – Пермь, 2018. -22 с.
86. Михайлова, Н. Р. Вторичные заболевания у больных ВИЧ-инфекцией: особенности эпидемического процесса в пенитенциарных учреждениях / Н. Р. Михайлова, Т. Н. Ермак // Инфекционные болезни. - 2013. - Т. 11. - № 4. - С. 52-59.
87. Михайлова, Н. Р. Проблема приверженности к лечению у больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулез, приводящая к летальному исходу / Н. Р. Михайлова // IV съезд терапевтов Забайкальского края: сборник науч. трудов/ Читинская ГМА ; отв. ред. Н. В. Ларева. -Чита, 2016. - С. 95-96.
88. Михайлова, Н. Р. Сочетанная инфекция ВИЧ и туберкулез в г. Оренбурге / Н. Р. Михайлова, А. В. Логинов, О. А. Соколова //Современные условия взаимодействия науки и техники : сборник статей международной науч.-практ. конф. (Казань, 03 февраля 2017 г.) /отв. ред. А. А. Сукиасян. –Уфа : Омега Сайнс , 2017. - С. 142-144.
89. Михасев, М. Н. Организация медицинской помощи пациентам с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (обзор литературы) / М. Н. Михасев// Проблемы здоровья и экологии. - 2014. - № 2. - С. 11-18.
90. Мишин, В. Ю. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии / В. Ю. Мишин, В. И. Чуканов, Ю. Г. Григорьев. – Москва: Компьютербург, 2004. – 208 с.

91. Мишин, В. Ю. Эргешов А. Э., Мишина А. В. Диагностика и дифференциальная диагностика диссеминированных поражений лёгких у больных с ВИЧ-инфекцией (обзор) / В. Ю. Мишин, А. Э. Эргешов, А. В. Мишина // *Consilium Medicum*. – 2018. – №3. – С. 8-13.
92. Мишина, А. В. Клинические проявления и течение туберкулеза у больных, наблюдаемых в кабинете фтизиатрической помощи больным ВИЧ-инфекцией в противотуберкулезной организации / А. В. Мишина, А. Е. Дитятков, В. Ю. Мишин // *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. – 2015. - №4. – С. 68-69.
93. Мутовкин, Е. В. Федорин И. М., Ковалев С. И. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Самарской области / Е. В. Мутовкин, И. М. Федорин, С. И. Ковалев // *Фтизиатрия и пульмонология*. - 2011. - № 2. - С. 196-197.
94. Нечаева, О. Б. Влияние миграционных процессов на эпидемическую ситуацию по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в России / О. Б. Нечаева, И. Э. Казанец, Б. И. Сергеев // *Туберкулез и болезни легких*. - 2015. - № 8. - С. 4-10.
95. Нечаева, О. Б. Влияние ВИЧ-инфекции на демографическую ситуацию в России / О. Б. Нечаева, А. С. Подымова // *Медицинский альянс*. - 2018. - № 1. - С. 6-16.
96. Нечаева, О. Б. Влияние мест лишения свободы на эпидемическую ситуацию по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации / О. Б. Нечаева, Ю. В. Михайлова // *Медицинский алфавит*. - 2018. - № 11. - С. 53-58.
97. Нечаева, О. Б. Мониторинг туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации / О. Б. Нечаева // *Медицинский алфавит*. – 2017. – №30. – С. 24-33.
98. Нечаева, О. Б. Основные показатели по туберкулезу за 2019 год. / О. Б. Нечаева ; Федеральный центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза в РФ // Центральный НИИ Организации и информатизации здравоохранения : [сайт.] – Москва. – URL:<https://mednet.ru/images/materials/CMT/tuberkulez-2019.pdf>

99. Нечаева, О. Б. Ситуация по ВИЧ-инфекции в России в 2017 году: доклад / О. Б. Нечаева // Центральный НИИ Организации и информатизации здравоохранения : [сайт.] – Москва. - URL: http://mednet.ru/images/stories/files/miac/2017_vich.pdf
100. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России/ О. Б. Нечаева. – Москва,[б. и.], 2017. – 103 с.
101. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в учреждениях уголовно-исполнительной системы России / О. Б. Нечаева, В. Е. Одинцов // Туберкулез и болезни легких. - 2015.- №3. - С. 36-41.
102. Нечаева, О.Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. - 2019. - №11. – С. 7-17.
103. Новицкая, О. Н. Особенности диагностики и лечения туберкулеза центральной нервной системы, протекающего на фоне ВИЧ-инфекции. : автореферат диссертациидоктора медицинских наук : 14.01.16 / Новицкая Ольга Николаевна ;Центр. науч.-исслед. ин-т туберкулеза. – Москва, 2014. - С. 44.
104. О мерах по совершенствованию противотуберкулезной помощи в местах лишения свободы МВД России» : приказ МВД РФ от 06.03.1995г. № 85/48. – Москва, 1995.
105. О мерах по совершенствованию профилактики и лечения ВИЧ-инфекции в учреждениях УИС Минюста России : приказ Министерства юстиции РФ (Главное управление исполнения наказаний) № 110 от 30.06.2000 г. – Москва, 2000.
106. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации : приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 г. № 109. — Москва, 2003.
107. Об утверждении инструкции о порядке оказания противотуберкулезной помощи лицам, находящимся в местах содержания под стражей и отбывающим уголовные наказания в учреждениях уголовно-исполнительной системы (УИС) МВД России» : приказ МВД РФ от 23.12.1997г. № 838 .– Москва, 1997.
108. Об утверждении инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного статистического наблюдения N 61 "Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией" : приказ Минздравсоцразвития России от 17 марта

2006 г. N 166 // КонсультантПлюс : [сайт]. – URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=91615>

109. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания : приказ Минздрава РФ от 29.12.2014 г. № 951. – Москва, 2014.

110. Об утверждении приоритетных направлений развития науки, технологий и техники в Российской Федерации и перечня критических технологий Российской Федерации : Указ Президента Российской Федерации от 7.07.2011 г. №899. – Москва, 2011.

111. Об утверждении стандартов (модели протоколов) лечения больных туберкулезом : приказ Минздрава РФ от 02.02.1998 г. № 33. – Москва, 1998.

112. Оказание противотуберкулезной помощи больным ВИЧ с учётом стадий ВИЧ-инфекции / О. П. Фролова, О. А. Новоселова, И. В. Щукина, А. Б. Казенный // Здоровоохранение. - 2015. - № 12. - С. 72-79.

113. Опыт оперативных вмешательств на органах грудной клетки у ВИЧ-положительных больных с различной степенью иммуносупрессии / М. В. Сеницын, Д. В. Плоткин, Б. Г. Барский [и др.] // Хирург. – 2018. - №5-6. – С. 39-46.

114. Организация деятельности медицинской службы в уголовно-исполнительной системе / А. А. Бурт, Н. В. Давыдова, Е. В. Дюжева [и др.]. – Москва, 2014. – С. 135.

115. Особенности клинического течения спондилита у больных ВИЧ-инфекцией / С. Н. Скорняков, Л. А. Мамаева, М. Е. Климов, И. А. Доценко // Фтизиатрия и пульмонология. – 2017. - №3. – С. 151-160.

116. Особенности распространения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в Иркутской области / О. Н. Новицкая, Т. П. Филиппова, В. В. Гавриленко [и др.] // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. - 2012. - №1. - С. 56-64.

117. Паролина, Л.Е. Отдельные аспекты выявления сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез в Приволжском федеральном округе / Л. Е. Паролина, Т. И. Морозова, А. Н. Данилов // Туберкулез и болезни легких. - 2014. - № 9. - С. 53-54.

118. Пасечник, О. А. Медико-социальные последствия слияния эпидемий туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Сибирском регионе / О. А. Пасечник, В. Л. Стасенко, А. И. Блох, Н. Д. Пиценко // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 5. - С. 168.
119. Пасечник, О. А. Эпидемиологические проявления туберкулезной инфекции в регионах Сибири с различной распространённостью ВИЧ-инфекции / О. А. Пасечник, В. Л. Стасенко, А. И. Блох // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2015. - № 5. - С. 31-35.
120. Пахомова, Е. В. Результаты этиологической диагностики туберкулеза у больных коинфекцией ВИЧ-инфекция/туберкулез в республике Карелия / Е. В. Пахомова, Ю. М. Маркелов, Т. В. Сунчалина // Туберкулез и болезни легких. - 2018. - Т. 96. - № 1. - С. 18-23.
121. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ.; под ред. В. П. Леонова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 168 с.: ил.
122. Подвербецкая, Е. В. Эффективность туберкулинодиагностики у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом лёгких / Е. В. Подвербецкая, О. Я. Подвербецкий // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2012. - № 11. - С. 868.
123. Подходы к усовершенствованию противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией и критерии её оценки / О. П. Фролова, И. В. Шукина, О. А. Новосёлова [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2016. - №1. – С. 79-82.
124. Пономарёв, С. Б. Актуальность исследования проблемы сочетанной патологии ВИЧ и туберкулеза в пенитенциарной системе / С. Б. Пономарёв, М. Е. Вострокнутов // Труды Ижевской государственной медицинской академии : сборник науч. статей. – Ижевск, 2017. - С. 34-35.
125. Пономарев, С. Б. ВИЧ и туберкулез в уголовно-исполнительной системе / С. Б. Пономарев, Е. Л. Аверьянова // Ведомости уголовно-исполнительной системы. - 2015. - № 8. - С. 24-26.

126. Попов, С. А. Оценка взаимосвязи ВИЧ-инфекции и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / С. А. Попов, Т. П. Сабгайда, Т. С. Радина // Туберкулез и болезни легких. - 2018. - № 7. - С. 25-32.
127. Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации : приказ Минздрава РФ от 15.11.2012 г. № 932 .– Москва, – 2012.
128. Последовательная патогенетическая терапия у больных туберкулезом с коморбидной патологией / А. Г. Чуйкова, Н. А. Браженко, В. В. Кирьянова [и др.] // Туберкулез в XXI веке: новые задачи и современные решения: тез. Всерос. научн.-практ. конф. с междунар. участием. – Москва, 2016. – С. 111-113.
129. Причины смерти и патоморфологическая характеристика органов при туберкулезе, ассоциированном с ВИЧ-инфекцией / Л. С. Быхалов, Н. Н. Седова, В. В. Деларю [и др.]// Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2013. - №3. - С. 64-68.
130. Проблемы экономической эффективности комплексной диагностики ВИЧ-инфекции в лечебных учреждениях ФСИН России / Е. Л. Аверьянова, Д. В. Смирнов, А. В. Грицких, Б. М. Адхамов // Экономика, менеджмент и маркетинг в военном и гражданском здравоохранении : тезисы докладов конф. (Санкт-Петербург, 24 октября 2014). - Санкт-Петербург: Изд-во Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 2014. –С. 55-57.
131. Проскура, Л. В. Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции / Л. В. Проскура // Наука и здравоохранение. – 2013. - № 1. - С. 58-60.
132. Распространённость и исходы случаев сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции на территории Сибирского федерального округа за период с 2010 по 2014 год / Е. С. Довгополук, Л. И. Левахина, Л. В. Пузырёва [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2016. - № 1. - С. 89-93.
133. Результаты лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью в учреждениях уголовно-исполнительной системы Российской Федерации / С. А. Стерликов, Л. И. Русакова, С. Б. Пономарёв [и др.] // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – №10. – С. 5-12.

134. Результаты эпиднадзора ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в республике Беларусь / А. П. Астровко, Е. М. Скрыгина, Г. Л. Гуревич [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2014. - №6. - С. 17-21.
135. Ресурсы и деятельность противотуберкулёзных организаций Российской Федерации в 2018–2019 гг. (статистические материалы) / О.Б. Нечаева, А.В. Гордина, С.А. Стерликов, Д.А. Кучерявая, А.В. Дергачёв, С.Б. Пономарёв, В.С. Бурыхин. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020 – 99 с.
136. Садченко, В. Ю. К вопросу об эпидемиологической обстановке в учреждениях уголовно-исполнительной системы Северо-Западного федерального округа по Санкт-Петербургу и Ленинградской области / В. Ю. Садченко, Н. В. Коновалов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2013. - №1. - С. 116-120.
137. Самарина, Е. А. Социально значимые заболевания у женщин, находящихся в исправительных учреждениях Российской Федерации / Е. А. Самарина, С. Б. Пономарёв, С. А. Стерликов // Здоровье населения и среда обитания. – 2017. - №10. – С. 14-19.
138. Сергиенко, В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.
139. Ситникова, С. В. Влияние ВИЧ-инфекции на результаты стационарного курса лечения больных с ассоциированной патологией туберкулез/ВИЧ-инфекция / С. В. Ситникова, А. В. Мордык, О. Г. Иванова // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - № 7. - С. 128-129.
140. Скрининг на туберкулез ВИЧ-позитивных бывших и отбывающих наказание заключённых и лиц без определённого места жительства в многоцентровом когортном исследовании в регионах северо-запада России / З. М. Загдын, Т. И. Данилова, Н. Ю. Ковалев [и др.] // Журнал инфектологии. - 2017. - № 1. - С. 76-84.
141. Сорокина, С. А. Социально-экономические, культурные и психологические факторы, влияющие на распространение туберкулеза и ВИЧ-инфекции среди

коренных малочисленных народов России (обзор) / С. А. Сорокина, З. М. Загдын // Медицинский альянс. - 2016. - № 3. - С. 24-29.

142. Социально-психологическая реабилитация больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, ранее пребывавших в местах лишения свободы / В. В. Ерохин, Л. П. Алексеева, М. В. Мартынова, З. Х. Корнилова // Туберкулез и болезни легких. - 2014. - №6. - С. 25-34.

143. Специфическое поражение печени у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ / Е. В. Корж, С. М. Лепшина, Е. Г. Гуренко [и др.] // Университетская клиника. – 2015. – № 1. – С. 85-87.

144. Сравнительная оценка эффективности лечения больных туберкулезом в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции / М. В. Сеницын, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов [и др.] // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. - №5. – С. 18-25.

145. Степанова, Ю. Н. Характеристика больных сочетанной патологией ВИЧ-инфекции и туберкулеза в Забайкальском крае / Ю. Н. Степанова, Е.Е. Байке // VI Съезд терапевтов Забайкальского края : сборник трудов конф.(Чита, 22–23 марта 2018 г.) / под ред. Н.В. Ларёвой. - Чита, 2018. - С. 109.

146. Степенко, А. В. Проблемы исполнения наказания в виде лишения свободы в отношении ВИЧ-инфицированных осуждённых / А. В. Степенко, В. В. Халецкая // Актуальные вопросы уголовного права и процесса : сборник науч. трудов / под ред. В. Е. Степенко. – Хабаровск, 2018. - С. 76-80.

147. Стеханова, Ю. А. Организация медицинской помощи ВИЧ-инфицированным в пенитенциарной системе Нижегородской области / Ю. А. Стеханова, Е. Н. Харитоновна // Профилактическая медицина как научно-практическая основа сохранения и укрепления здоровья населения : сборник науч. трудов / под общей ред. М. А. Поздняковой. - Нижний Новгород, 2018. - С. 205-209.

148. Туберкулез в пенитенциарных учреждениях России: этапы и эффективность решения проблем / В. М. Коломиец, Л. В. Белоконова, С. И. Корнеева, С. А. Стерликов // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. - №3. – С. 57-64.

149. Туберкулез в учреждениях уголовно-исполнительной системы в странах Европы и в Российской Федерации / И. А. Васильева, С. А. Стерликов, Е. М. Белиловский [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2018. - № 5. - С. 6-13.
150. Туберкулез и ВИЧ-инфекция в Воронежской области / О. В. Великая, Л. В. Барковская, Н. Е. Хорошилова, А. В. Лушникова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2017. - № 3. - С. 708-711.
151. Туберкулез как причина смерти осуждённых с ВИЧ-инфекцией в исправительных учреждениях города Оренбурга / Н. Р. Михайлова, Т. Н. Калинина, С. В. Вяльцин, А. А. Аникеев // Вестник Оренбургского государственного университета. - 2013. - № 12 - С. 150-153.
152. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации / И. А. Васильева, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов, С. А. Стерликов // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2017. - № 11. - С. 5-17.
153. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных больных в пенитенциарных учреждениях / Е. В. Зайцева, К. Б. Владимиров, А. К. Иванов, О. Г. Емельянюк // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2009. - №1. – С. 373.
154. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации / И. А. Васильева, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2017. - № 9. - С. 8-18.
155. Улюкин, И. М. ВИЧ-инфекция: особенности восстановления иммунной системы на фоне специфической терапии туберкулеза / И. М. Улюкин // Клиническая патофизиология. - 2017. - № 2. - С. 29-33.
156. Факторы риска летального исхода, обусловленного цитомегаловирусом, у больных ВИЧ-инфекцией / И. Б. Акинфеев, Д. Н. Кубрак, И. П. Балмасова, И. В. Шестакова // Вестник последипломного образования. – 2015. - №4. – С. 33-38.
157. Факторы риска, способствующие формированию сочетанных форм туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Приморском крае / М. С. Корнилов, А. А. Яковлев, Е. С. Поздеева, С. Н. Жданова // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2018. - №3. - С. 87-91.

158. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / И. А. Васильева, Е. Е. Воронин, В. В. Покровский [и др.]; Российское общество фтизиатров. - Москва, 2016. - 40 с.
159. Фёрстнер, Э. Методы корреляционного и регрессионного анализа / Э. Ферстнер, Б. Рёнц. – Москва: Финансы и статистика, 1983. – 303 с.
160. Фтизиатрия :национальное руководство /под ред. М. И Перельмана. – Москва : ГЭОТАР- Медиа, 2007. - 512 с.
161. Хабилов, В. В. Первый опыт применения бедаквилина (сиртуро) в лечении больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом / В. В. Хабилов, М. Н. Кондакова, А. А. Зубова // Журнал МедиАль. - 2017. - № 1 - С. 237-238.
162. Хазова, Е. Ю. Сложности диагностики и лечения больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом / Е. Ю. Хазова, Н. А. Иванова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2014. - № 5. - С. 813.
163. Халафян, А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных : учебник / А. А. Халафян. - 3-е изд. – Москва : Бинوم-Пресс, 2007 г. – 512 с.: ил.
164. Характеристика больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, выявленных по скринингу четырёх клинических симптомов / О. Е. Микова, Т. А. Варецкая, Д. А. Оборин, В. Н. Зимина // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - № 6. - С. 99-100.
165. Характеристика больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в стационаре дневного пребывания противотуберкулезного диспансера / А. К. Иванов, Е. В. Швырева, Н. А. Скрынник [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. - 2017. - № 3. - С. 34-40.
166. Химиотерапия больных туберкулезом :временные методические рекомендации / М. И. Перельман, В. Ю. Мишин, Г. Б. Соколова [и др.]. - Москва: ГУИН Минюста РФ, 2002. – 14 с.
167. Хирургическое лечение туберкулеза лёгких у ВИЧ-позитивных больных в условиях пенитенциарной системы: особенности пред- и послеоперационного ведения / Н. М. Корецкая, В. Ф. Элярт, А. В. Яновский, А. Н. Наркевич // Туберкулез и болезни легких. - 2016. - №12. - С. 53-56.

168. Цинзерлинг, В. А. Вич-инфекция и туберкулез. Проблемы клинимо-морфологических сопоставлений / В. А. Цинзерлинг // Медицинский академический журнал. - 2013. - № 4. - С. 87-91.
169. Цыбикова, Э. Б. Эпидемиологические индикаторы туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией / Э. Б. Цыбикова // Социальные аспекты здоровья населения. - 2012. - № 5. - С. 12.
170. Цыбикова, Э.Б. Смертность от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России / Э.Б. Цыбикова, И. М. Сон, А. В. Владимиров // Туберкулез и болезни легких. - 2020. - №6. – С. 15-21.
171. Чумаченко, Г. В. Актуальность проблемы сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулеза в современных эпидемиологических условиях / Г. В. Чумаченко, И. Ю. Бабаева, М. Г. Авдеева // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2016. - № 6. - С. 304-312.
172. Шуть, Л. А. Особенности течения и лечения туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией / Л. А. Шуть, Ю. В. Некрасова // Научная дискуссия: вопросы медицины. - 2015. - № 12. - С. 116-122.
173. Эйсмонт, Н. В. Научное обоснование и разработка системы организации противотуберкулезной помощи больным с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации : автореферат диссертации доктора медицинских : специальность 14.02.03 / Эйсмонт Наталья Владимировна; Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2013. – 44 с.
174. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации / А. Э. Эргешов, В. В. Пунга, Л. И. Русакова [и др.] // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2017. - №8. – С. 11-15.
175. Эпидемиологические аспекты ВИЧ-ассоциированного туберкулеза на территории Дальневосточного региона / Е. А. Базыкина, О. Е. Троценко, В. Б. Туркутюков, Л. А. Балахонцева // Инфекция и иммунитет. - 2017.- №5. - С. 831.
176. Эпидемиологические, медико-социальные и психологические аспекты ко-инфекции ВИЧ/туберкулез в Волгоградской области по материалам

социологического исследования / Л. С. Быхалов, В. В. Деларю, Ю. А. Быхалова, Д. И. Ибрагимов // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - № 5. - С. 500.

177. Эпидемиология социально-значимых сочетанных инфекций. Факторы риска летальных исходов / В. В. Нечаев, А. К. Иванов, А. А. Яковлев [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2018. - № 3. - С. 68-71.

178. Эпидемическая ситуация и принимаемые меры по профилактике ВИЧ-инфекции (на примере Удмурдской республики и учреждений ФСИН России по Удмурдской республике) / А. Л. Чубаров, С. Б. Пономарев, А. М. Туленков [и др.] // Главный врач. - 2011. - №4. - С. 68-77.

179. Эффективность комплексного применения плазмафереза и внутривенного лазерного облучения крови в лечении больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / А. А. Поляков, О. В. Демихова, С. А. Оприщенко, З. Х. Корнилова // Астраханский медицинский журнал. – 2017. - №3. – С. 89-96.

180. Эффективность курсов химиотерапии у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией / В. Б. Галкин, С. А. Стерликов, Р. С. Яруллина [и др.] // Медицинский альянс. - 2017. - № 4. - С. 30-43.

181. Эффективность реабилитации при туберкулезе в пенитенциарной системе / В. М. Коломиец, Н. В. Рачина, С. С. Гольев [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». - 2014. - № 3. - С. 78-82.

182. Эффективность скринингового флюорографического обследования для выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / И. Ю. Мастерова, В. Н. Зимина, П. В. Гаврилов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2018. - № 2. - С. 36-41.

183. Яшин, Д. А. ВИЧ-ассоциированный туберкулез в Амурской области / Д. А. Яшин, Н. О. Епифанцев // Молодёжь XXI века: шаг в будущее : сборник материалов XVIII региональной науч.-практ. конф.(Благовещенск, 18 мая 2017 г.)–Благовещенск : Изд-во БГПУ, 2017. - С. 804-805.

184. A comparative study on the prevalence and risk factors of tuberculosis among the prisoners in Khuzestan, South-west Iran / S. M. Alavi, P. Bakhtiarinia, M. Eghtesad et al. // *Jundishapur J. Microbiol.* – 2014. – Vol. 7(12). – P. e18872.
185. A decade and beyond: learnings from HIV programming with underserved and marginalized key populations in Kenya / H. Musyoki, P. Bhattacharjee, K. Sabin et al. // *J. Int. AIDS Soc.* – 2021. – Vol.24(Suppl 3). – P. e25729.
186. A review of medical and substance use co-morbidities in Central Asian prisons: implications for HIV prevention and treatment / P. Vagenas, L. Azbel, M. Polonsky et al. // *Drug Alcohol Depend.* – 2013. – Vol.132(Suppl 1). – P. 25-31.
187. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection / J. Dinnes, J. Deeks, H. Kunst et al. // *Health Technol. Assess.* – 2007. – Vol.11. – P. 1–196.
188. A systematic review of the number needed to screen for active TB among people living with HIV / L. H. Chaisson, F. Naufal, P. Delgado-Barroso et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2021. – Vol.25(6). – P. 427-435.
189. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa / TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, C. Danel, R. Moh et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol.373(9). – P. 808–822.
190. Abad-Pérez, I. Evolution of the main diagnoses of hospital discharges amongst the prison population in Valencia, 2000-2009 / I. Abad-Pérez, E. Carbonell-Franco, D. Navarro-García et al. // *Rev. Esp. Sanid Penit.* – 2011. – Vol.13(2). – P. 38-43.
191. Abdominal tuberculosis: a radiological review with emphasis on computed tomography and magnetic resonance imaging findings / E. L. da Rocha, B. C. Pedrassa, R. L. Bormann et al. // *Radiol. Bras.* – 2015. – Vol.48(3). – P. 181-191.
192. Abdool Karim, S. S. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment / S. Abdool Karim, K. Naidoo, A. Grobler et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol.365. – P. 1492–1501.
193. Abdool Karim, S. S. Overcoming impediments to global implementation of early antiretroviral therapy / S. S. Abdool Karim // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol.373(9). – P. 875–876.

194. Abdool Karim, S. S. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy/ S. S. Abdool Karim, K. Naidoo, A. Grobler et al. //N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol.362. – P. 697–706.
195. Achkar, J. M. Host Protein Biomarkers Identify Active Tuberculosis in HIV Uninfected and Co-infected Individuals / J. M. Achkar, L. Cortes, P. Croteau et al.// EBioMedicine. – 2015. – Vol.2(9). – P. 1160-1168.
196. Active and latent tuberculosis in Brazilian correctional facilities: a cross-sectional study / A. S. Carbone, D. S. Paiao, R. V. Sgarbi et al. // BMC Infect. Dis. – 2015. – Vol.15. – P. 24.
197. Active case-finding of tuberculosis in general populations and at-risk groups: a systematic review and meta-analysis / A. S. Bohlbro, V. S. Hvingelby, F. Rudolf et al. // Eur. Respir. J. – 2021. – Vol.25. – P. 2100090.
198. Active tuberculosis in a cohort of HIV-infected inmates in a prison in Mexico City: clinical and epidemiological characteristics / C. Hernández-León, F. Badial-Hernández, A. Ponce-de-León et al. // Salud. Publica Mex. – 2012. – Vol.54(6). – P. 571-578.
199. Active tuberculosis is associated with worse clinical outcomes in HIV-infected African patients on antiretroviral therapy / A. M. Siika, C. T. Yiannoutsos, K. K. Wools-Kaloustian et al. // PLoS One. – 2013. – Vol.8(1). – P. e53022.
200. Adane, K. Half of Pulmonary Tuberculosis Cases Were Left Undiagnosed in Prisons of the Tigray Region of Ethiopia: Implications for Tuberculosis Control /K. Adane, M. Spigt, S. Ferede et al.//PLOS One. – 2016. – Vol.11(2). – P. e0149453.
201. Adherence to Antiretroviral Therapy and Tuberculosis Treatment in a Prison of Tehran, Iran / S. A. Seyed Alinaghi, B. Farhoudi, M. Mohraz et al. // Infect. Disord. Drug Targets. – 2016. – Vol.16(3). – P. 199-203.
202. Al-Darraji, H. A. Isoniazid preventive therapy in correctional facilities: a systematic review /H. A. Al-Darraji, A. Kamarulzaman, F. L. Altice// Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol.16(7). – P. 871-879.
203. Al-Darraji, H. A. Latent tuberculosis infection in a Malaysian prison: implications for a comprehensive integrated control program in prisons/ H. A. Al-

- Darraji, A. Kamarulzaman, F. L. Altice // *BMC Public Health*. – 2014. – Vol.14. – P. 22. doi: 10.1186/1471-2458-14-22.
204. Al-Darraji, H. A. Undiagnosed pulmonary tuberculosis among prisoners in Malaysia: an overlooked risk for tuberculosis in the community /H. A. Al-Darraji, F. L. Altice, A. Kamarulzaman// *Trop. Med. Int. Health*. – 2016. – Vol.21(8). – P. 1049-1058.
205. Almeida, A. Community-Acquired Pneumonia in HIV-Positive Patients: an Update on Etiologies, Epidemiology and Management /A. Almeida, M. Boattini // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2017. – Vol.19(1). – P. 2.
206. Amwayi, A. S. Modifiable factors associated with active pulmonary tuberculosis in a Kenyan prison / A. S. Amwayi, G. M. Kikuvi, E. M. Muchiri // *East Afr. Med. J.* – 2010. – Vol.87(2). – P. 43–48.
207. An Algorithm for Tuberculosis Screening and Diagnosis in People with HIV / P. C. Kevin, K. D. McCarthy, Charles M. Heilig et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol.362. – P. 707–804.
208. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection / F. Ahmed Khan, J. Minion, A. Al-Motairi et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol.55. – P. 1154–1163.
209. Anemia and growth failure among HIV-infected children in India: a retrospective analysis / A. Shet, S. Mehta, N. Rajagopalan et al. // *BMC Pediatr.* – 2009. – Vol.16(9). – P. 37.
210. Assesment of The severity of immunodeficiency in patients of asian ethnicity with HIV/HCV co-infection / R. Begaidarova, L. Asenova, G. Alshynbekova et al. // *Georgian Med. News.* – 2016. – Vol.254. – P. 53-56.
211. Association of laryngeal and nasopharyngeal tuberculosis: a case report / Y. Darouassi, M. Chihani, A. Elktaibi et al. // *Journal of Medical Case Reports.* – 2015. – Vol.9. - article 2.
212. Autopsy Prevalence of Tuberculosis and Other Potentially Treatable Infections among Adults with Advanced HIV Enrolled in Out-Patient Care in South Africa / A. S.

- Karat, T. Omar, A. von Gottberg et al. // *PLoS One*. – 2016. – Vol.11(11). – P. e0166158.
213. Badri, M. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study / M. Badri, D. Wilson, R. Wood // *Lancet*. – 2002. – Vol.359. – P. 2059–2064.
214. Bates, M. Tuberculosis comorbidity with communicable and noncommunicable diseases / M. Bates, B. J. Marais, A. Zumla // *Cold Spring Harb. Perspect Med*. – 2015. – Vol.5(11). – P. a017889.
215. Beebe, A. Rifampicin-induced nephrotoxicity in a tuberculosis patient / A. Beebe, B. Seaworth, N. Patil // *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis*. – 2015. – Vol.1. – P. 13–15.
216. Berrington, W. R. Mycobacterium tuberculosis, macrophages, and the innate immune response: does common variation matter? / W. R. Berrington, T. R. Hawn // *Immunol. Rev*. – 2007. – Vol.219. – P. 167–186.
217. Besen, A. Clinical, radiological, and laboratory characteristics in pulmonary tuberculosis patients: comparative study of HIV-positive and HIV-negative inpatients at a referral hospital / A. Besen, G. J. Staub, R. M. Silva // *J. Bras. Pneumol*. – 2011. – Vol.37(6). – P. 768-775.
218. Biadgilign, S. Predictors of mortality among HIV infected patients taking antiretroviral treatment in Ethiopia: a retrospective cohort study / S. Biadgilign, A. Reda, T. Digaffe // *AIDS Res. Ther*. – 2012. – Vol.9(1). – P. 15.
219. Biadlegne, F. Review of the prevalence and drug resistance of tuberculosis in prisons: a hidden epidemic / F. Biadlegne, A. C. Rodloff, U. Sack // *Epidemiol. Infect*. – 2015. – Vol.143(5). – P. 887-900.
220. Blood born viral infections, sexually transmitted diseases and latent tuberculosis in italian prisons: a preliminary report of a large multicenter study / E. Sagnelli, G. Starnini, C. Sagnelli et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. – 2012. – Vol.16(15). – P. 2142-2146.
221. Bodmer, T. Diagnosing pulmonary tuberculosis with the Xpert MTB/RIF test / T. Bodmer, A. Strohle // *J. Vis. Exp*. – 2012. – Vol.62. – P. e3547.

222. Boehme, C. C. The changing landscape of diagnostic services for tuberculosis / C. C. Boehme, S. Saacks, R. J. O'Brien // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol.34(1). – P. 17-31.
223. Bomanji, J. B. Imaging in tuberculosis / J. B. Bomanji, N. Gupta, P. Gulati, C. J. Das // *Cold Spring. Harb. Perspect Med.* – 2015. – Vol.5(6). – P. a017814.
224. Bosco De Oliveira, H. Tuberculosis among city jail inmates in Campinas, Sao Paulo, Brazil / H. Bosco De Oliveira, J. Correa Cardoso // *Rev. Panam. Salud. Publica.* – 2004. – Vol.15(3). – P. 194–199.
225. Brett K., Dulong C., Severn M. Prevention of Tuberculosis: A Review of Guidelines [Internet] / K. Brett, C. Dulong, M. Severn // Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health . – 2020.
226. Brett, K. Identification of Tuberculosis: A Review of the Guidelines [Internet] / K. Brett, C. Dulong, M. Severn // Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. – 2020.
227. Brief Assessment for HIV Risk: The TCU HVHP Form / G. A. Rowan, G. W. Joe, W. E. Lehman, K. A. Knight // *J. Correct Health Care.* – 2016. – Vol.22(3). – P. 225-239.
228. British HIV Association British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011 / *HIV. Med.* – 2011. – Vol.12. – P. 517–524.
229. Burden of HIV, Syphilis and Hepatitis B and C among inmates in a Prison State System in Mexico / P. F. Belaunzaran-Zamudio, J. L. Mosqueda-Gomez, A. Macias-Hernandez et al. // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 2017. – Vol.33(6). – P. 524-533.
230. Camposeragna, A. Un altro effetto di CoViD-19: accendere le luci sulla situazione carceraria italiana [Another effect of CoViD-19: turning on the lights on the Italian prison situation.] / A. Camposeragna // *Recenti Prog. Med.* – 2020. – Vol.111(5). – P. 287-289. Italian.
231. CD₄⁺T-cell-independent mechanisms suppress reactivation of latent tuberculosis in a macaque model of HIV coinfection / T. W. Foreman, S. Mehra, D. N. LoBato et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2016. – Vol.113(38). – P. 5636-5644.

232. CDC. Tuberculosis in Blacks. CDC. – 2013. Available at: <http://www.cdc.gov/tb/publications/pdf/tbinblacks.pdf> accessed 21.10.2021.
233. CDC. Tuberculosis in Hispanics/Latinos. CDC. – 2013. Available at: <http://www.cdc.gov/tb/publications/pdf/tbhispanics.pdf> accessed 21.10.2021.
234. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reported HIV status of tuberculosis patients--United States, 1993-2005 // MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. – 2007. – Vol.56(42) . – P. 1103-1106.
235. Chang, K. C. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: update 2012 / K. C. Chang, W. W. Yew // *Respirology*. – 2013. – Vol.18(1). – P. 8-21.
236. Changes to antiretroviral drug regimens during integrated TB-HIV treatment: results of the SAPItTrial / A. Naidoo, K. Naidoo, N. Yende-Zuma et al. // *Antivir. Ther.* – 2014. – Vol.19(2). – P. 161–169.
237. Characteristics of cases of tuberculosis coinfecting with HIV in Minas Gerais State in 2016 / S. S. Castro, L. M. Scatena, A. Miranzi et al. // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. – 2019. – Vol.61. – P. e21.
238. Chest radiographic findings in patients with HIV/AIDS and pulmonary tuberculosis / Y. M. de Albuquerque, A. L. Lima, A. C. Brandao e Silva et al. // *Int. J. STD AIDS*. – 2013. – Vol.24(12). – P. 951-956.
239. Chest X- ray findings in HIV patients in relation to the CD₄ count / A. A. Akinbami, A. O. Adegboyega, O. O. Oshinaike et al. // *Nig. Q. J. Hosp. Med.* – 2011. – Vol.21(4). – P. 306-311.
240. Chigbu, L. N. Incidence and spread of Mycobacterium tuberculosis-associated infection among Aba Federal prison inmates in Nigeria / L. N. Chigbu, C. U. Iroegbu // *J. Health Popul. Nutr.* – 2010. – Vol.28(4). – P. 327–332.
241. Chong, F. Low detection rate and therapeutic success of tuberculosis in a prison in Ecuador. Baixo recrutamento de pacientes e sucesso no tratamento da tuberculose em uma prisão do Equador [Article in Spanish] / F. Chong, D. Marín, F. Pérez // *Rev. Panam. Salud. Publica*. – 2019. – Vol.43. – P. e106.

242. Circulating microRNAs as Potential Biomarkers of Infectious Disease / C. N. Correia, N. C. Nalpas, K. E. McLoughlin et al. // *Front Immunol.* – 2017. – Vol.8. – P. 118.
243. Clinical research and development of tuberculosis diagnostics: moving from silos to synergy / P. Nahid, P. S. Kim, C. A. Evans et al. // *J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol.205(Suppl 2). – P. 159-168.
244. Clinical spectrum, risk factors and outcome of immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with tuberculosis-HIV coinfection / W. Worodria, J. Menten, M. Massinga-Loembe et al. // *Antivir. Ther.* – 2012. – Vol.17. – P. 841–848.
245. Comparative diagnosis of bacterial pneumonia and pulmonary tuberculosis in HIV positive patients / K. Horo, A. Kone, M. O. Koffi et al. // *Rev. Mal. Respir.* – 2016. – Vol.33(1). – P. 47-55.
246. Comparison between the radiographic findings in pulmonary tuberculosis of children with or without HIV infection / J. Srinakaran, N. Roongpittayanon, J. Teeratakulpisarn et al. // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2012. – Vol.95(6). – P. 802-808.
247. Comparison of HIV Indicators after the Implementation of a New Model for TB and HIV Management in an Iranian Prison / B. Farhoudi, S. SeyedAlinaghi, B. Ataeinia et al. // *Infect. Disord Drug Targets.* – 2020. – Vol.20(6). – P. 778-783.
248. Comparison of Xpert MTB/RIF with other nucleic acid technologies for diagnosing pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting: a prospective study / L. E. Scott, K. McCarthy, N. Gous et al. // *PLoS Med.* – 2011. – Vol.8. – P. e1001061.
249. Complications of antiretroviral therapy initiation in hospitalised patients with HIV-associated tuberculosis / H. van der Plas, G. Meintjes, C. Schutz et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol.8. – P. e54145.
250. Concurrent Anemia and Elevated C-Reactive Protein Predicts HIV Clinical Treatment Failure, Including Tuberculosis, After Antiretroviral Therapy Initiation / R. Shivakoti, W. T. Yang, N. Gupte et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol.61(1). – P. 102-110.

251. Confronting the HIV, Tuberculosis, Addiction, and Incarceration Syndemic in Southeast Asia: Lessons Learned from Malaysia / G. J. Culbert, V. Pillai, J. Bick et al. // *J. Neuroimmune Pharmacol.* – 2016. – Vol.11(3). – P. 446-455.
252. Controlling the seedbeds of tuberculosis: diagnosis and treatment of tuberculosis infection / M. X. Rangaka, S. C. Cavalcante, B. J. Marais et al. // *Lancet.* – 2015. – Vol.386(10010). – P. 2344-2353.
253. Cooper, A. Cell mediated immune responses in tuberculosis / A. Cooper // *Annu Rev. Immunol* – 2009. – Vol.27. – P. 393–422.
254. Correctional facilities as partners in reducing HIV disparities / J. D. Rich, R. DiClemente, J. Levy et al. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2013. – Vol.63(Suppl 1). – P. 49-53.
255. Correlates of infection and molecular characterization of blood-borne HIV, HCV, and HBV infections in HIV-1 infected inmates in Italy: An observational cross-sectional study / N. Sanarico, S. D'Amato, R. Bruni et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol.95(44). – P. e5257.
256. Correlation of the manifestations of tuberculosis and the degree of immunosuppression in patients with HIV / B. Kouassi, A. N'Gom, K. Horo et al. // *Rev. Mal. Respir.* – 2013. – Vol.30(7). – P. 549-554.
257. Cost analysis of tuberculin skin test and the QuantiFERON-TB Gold In-tube test for tuberculosis screening in a correctional setting in Dallas, Texas, USA / A. E. Nijhawan, P. A. Iroh, L. S. Brown et al. // *BMC Infect. Dis.* – 2016. – Vol.16(1). – P. 564.
258. Cost-Effectiveness Analysis of High-Risk Groups Tuberculosis Screening in Malaysia / N.Z.A. Mohd Hassan, A. Razali, M. R. Shahari et al. // *Front Public Health.* – 2021. – Vol.9. – P. 699735.
259. Current and past strategies for bacterial culture in clinical microbiology / J-C. Lagier, S. Edouard, I. Pagnier et al. // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2015. – Vol.28. – P. 208–236.

260. Davies, N. E. Antiretroviral outcomes in South African prisoners: a retrospective cohort analysis / N. E. Davies, A. S. Karstaedt // *PLoS One*. – 2012. – Vol.7(3). – P. e33309.
261. Derivation of a tuberculosis screening rule for sub-Saharan African prisons / J. B. Harris, M. Siyambango, E. B. Levitan et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. – Vol.18(7). – P. 774–780.
262. Detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine is an independent predictor of mortality risk in patients receiving treatment for HIV-associated tuberculosis in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis / A. Gupta-Wright, J. A. Peters, C. Flach, S. D. Lawn // *BMC Med.* – 2016. – Vol.14. – P. 53.
263. Detection of pulmonary tuberculosis among patients with cough attending outpatient departments in Dar Es Salaam, Tanzania: does duration of cough matter? / E. S. Ngadaya, G. S. Mfinanga, E. Wandwalo et al. // *BMC Health Services Research*. – 2009. – Vol.9. – P. 112.
264. Determinants of coinfection tuberculosis and HIV in prisons in Brazil / N. M. Saita, R. L. P. Andrade, P. A. Bossonário et al. // *J. Infect. Dev. Ctries.* – 2021. – Vol.15(2). – P. 263-269.
265. Determinants of pulmonary tuberculosis among inmates at Mangaung maximum correctional facility in Bloemfontein, South Africa / P. Nyasulu, S. Mogoere, T. Umanah, G. Setswe // *Tuberc. Res. Treat.* – 2015. – Vol.2015. – P. 752709.
266. Diagnosing HIV-associated cerebral diseases - the importance of Neuropathology in understanding HIV / I. A. Diaconu, L. M. Stratan, L. Nichita et al. // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2016. – Vol.57(2 Suppl). – P. 745-750.
267. Diagnostic value of antibody responses to multiple antigens from *Mycobacterium tuberculosis* in active and latent tuberculosis / M. A. Senoputra, B. Shiratori, F. M. Hasibuan et al. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2015. – Vol.83(3). – P. 278-285.
268. Diagnostic value of FASH ultrasound and chest X-ray in HIV-co-infected patients with abdominal tuberculosis / T. Heller, S. Goblirsch, S. Bahlas et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2013. – Vol.17(3). – P. 342-344.

269. Double-dose lopinavir–ritonavir in combination with rifampicin-based anti-tuberculosis treatment in South Africa / H. Sunpath, P. Winternheimer, S. Cohen et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. – Vol.18. – P. 689–693.
270. Drucker E. *A plague of prisons: the epidemiology of mass incarceration in America.* New York: New Press; 2013.
271. Drug-resistant tuberculosis and HIV in Ukraine: a threatening convergence of two epidemics? / I. Dubrovina, K. Miskinis, S. Lyepshina et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2008. – Vol.12(7). – P. 756–762.
272. Dynamic Models of Infectious Disease Transmission in Prisons and the General Population / M. L. Ndeffo-Mbah, V. S. Vigliotti, L. A. Skrip et al. // *Epidemiol. Rev.* – 2018. – Vol.40(1). – P. 40-57.
273. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis / F. X. Blanc, T. Sok, D. Laureillard et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol.365. – P. 1471–1481.
274. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial / S. G. Mfinanga, B. J. Kirenga, D. M. Chanda et al. // *Lancet Infect. Dis.* – 2014. – Vol.14. – P. 563–571.
275. Early virological failure and HIV drug resistance in Ugandan adults co-infected with tuberculosis / A. von Braun, C. Sekaggya-Wiltshire, A. U. Scherrer et al. // *AIDS Res. Ther.* – 2017. – Vol.14(1). – P. 1.
276. Effect on mortality of point-of-care, urine-based lipoarabinomannan testing to guide tuberculosis treatment initiation in HIV-positive hospital inpatients: a pragmatic, parallel-group, multicountry, open-label, randomised controlled trial / J. G. Peter, L. S. Zijenah, D. Chanda et al. // *Lancet.* – 2016. – Vol.387. – P. 1187–1197.
277. *Epidemiologic Analysis with a Programmable Calculator*, 1979. – 126 p.
278. Epidemiologic programs for computers and calculators. Exact binomial confidence intervals for the relative risk in follow-up studies with sparsely stratified incidence density data / H. A. Guess, E. G. Lydick, R. D. Small, L. P. Miller // *Am. J. Epidemiol.* – 1987. – Vol.125(2). – P. 340-347.

279. Estevan, A. O. Active and latent tuberculosis in prisoners in the Central-West Region of Brazil / A. O. Estevan, S. M. V. L. de Oliveira, J. Croda // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* – 2013. – Vol.46(4). – P. 515–518.
280. Etiology and clinical features of 229 cases of bloodstream infection among Chinese HIV/AIDS patients: a retrospective cross-sectional study / T. Qi, R. Zhang, Y. Shen et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2016. – Vol.35(11). – P. 1767-1770.
281. European policies in the management of tuberculosis among migrants / L. D'Ambrosio, R. Centis, M. Dara et al. // *Int. J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol.56. – P. 85-89.
282. Evaluation of a health system strengthening initiative in the Zambian prison system / S. M. Topp, A. Sharma, C. N. Moonga et al. // *BMJ Glob Health.* – 2018. – Vol.3(1). – P. e000614.
283. Evaluation of Routine HIV Opt-Out Screening and Continuum of Care Services Following Entry into Eight Prison Reception Centers--California, 2012 / K. D. Lucas, V. Eckert, C. N. Behrends et al. // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2016. – Vol.65(7). – P. 178-181.
284. Eye examination for early diagnosis of disseminated tuberculosis in patients with AIDS / D. Heiden, P. Saranchuk, J. D. Keenan et al. // *Lancet Infect. Dis.* – 2016. – Vol.16(4). – P. 493-499.
285. Factors associated with death among HIV-uninfected TB patients in Thailand, 2004-2006 / W. Amnuaiphon, A. Anuwatnonthakate, P. Nuyongphak et al. // *Trop. Med. Int. Health.* – 2009. – Vol.14(11). – P. 1338-1346.
286. Factors associated with mortality in patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis / P. Nahid, L. G. Jarlsberg, I. Rudoy et al. // *BMC Infect. Dis.* – 2011. – Vol.3(11). – P. 1.
287. Factors associated with unfavorable outcome of tuberculosis treatment in people deprived of liberty: a systematic review / N. M. Saita, R.L.P. Andrade, P. A. Bossonario et al. // *Rev. Esc. Enferm. USP.* – 2021. – Vol.55. – P. e20200583.
288. First Outcome of MDR-TB among Co-Infected HIV/TB Patients from South-West Iran / M. Motamedifar, H. S. Ebrahim-Saraie, A. R. Abadi, M. N. Moghadam // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul).* – 2015. – Vol.78(3). – P. 253-257.

289. Frequency, severity, and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome / S. Marais, G. Meintjes, D. J. Pepper et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol.56. – P. 450–460.
290. Freudenberg, N. Review of Opportunities to Improve the Health of People Involved in the Criminal Justice System in the United States / N. Freudenberg, D. A. Heller // *Annu. Rev. Public Health.* – 2016. – Vol.37. – P. 313-333.
291. Garg, R. K. Tuberculous meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus / R. K. Garg, M. K. Sinha // *J. Neurol.* – 2011. – Vol.258(1). – P. 3-13.
292. Geldmacher, C. Interaction between HIV and Mycobacterium tuberculosis: HIV-1-induced CD₄ T-cell depletion and the development of active tuberculosis / C. Geldmacher, A. Zumla, M. Hoelscher // *Curr. Opin. HIV AIDS.* – 2012. – Vol.7(3). – P. 268-275.
293. GeneXpert for TB diagnosis: planned and purposeful implementation / A. S. Piatek, M. Van Cleeff, H. Alexander et al. // *Glob. Health Sci. Pract.* – 2013. – Vol.1(1). – P. 18-23.
294. Getahun, H. Managing tuberculosis in people who use and inject illicit drugs / H. Getahun, A. Baddeley, M. Raviglione // *Bull. World Health Organ.* – 2013. – Vol.91(2). – P. 154–156.
295. Gizachew Beza, M. Prevalence and Associated Factors of Tuberculosis in Prisons Settings of East Gojjam Zone, Northwest Ethiopia / M. Gizachew Beza, E. Hunegnaw, M. Tiruneh // *Int. J. Bacteriol.* – 2017. – Vol.2017. – P. 3826980.
296. Global AIDS monitoring 2019: indicators for monitoring the 2016 Political Declaration on Ending AIDS. - Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). – 2018. – Available at: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-aids-monitoring_en.pdf accessed 21.10.2021.
297. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization. – 2020. – Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. – Available at:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>
accessed 21.10.2021.

298. Global tuberculosis report 2021. – Geneva: World Health Organization. – 2021. - 57 p.
299. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / C. J. Murray, K. F. Ortblad, C. Guinovar et al. // *Lancet*. – 2014. – Vol.13. – P. 1005-1070.
300. Godoy P. Guidelines on controlling latent tuberculosis infection to support tuberculosis elimination / P. Godoy // *Rev. Esp. Sanid. Penit.* – 2021. – Vol.23(1). – P. 28-36.
301. Gomez, I. T. Tuberculosis and drug-resistance tuberculosis in prisoners. Colombia, 2010–2012 / I. T. Gomez, C. R. Llerena, A. P. Zabaleta // *Rev. Salud. Publica.* – 2015. – Vol.17(1). – P. 97–105.
302. Gopal, R. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with pulmonary pathogens / R. Gopal, R. R. Rapaka, J. K. Kolls // *Eur. Respir. Rev.* – 2017. – Vol.26(143). – P. 160042.
303. Gray, J. M. Tuberculosis and HIV coinfection / J. M. Gray, D. L. Cohn // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol.34. – P. 32–43.
304. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV / Department of Health and Human Services. - 454 P. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>. accessed 21.10.2021.
305. Haas, M. K. Mycobacterial Lung Disease Complicating HIV Infection / M. K. Haas, C. L. Daley // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol.37(2). – P. 230-242.
306. Havlir, D. V. CROI 2015: complications of HIV infection and antiretroviral therapy / D. V. Havlir, J. S. Currier // *Top. Antivir. Med.* – 2015. – Vol.23(1). P. 56–65.
307. Hayes, G. E. Frequency, diagnosis and management of fungal respiratory infections / G. E. Hayes, D. W. Denning // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2013. – Vol.19(3). – P. 259-265.

308. Healthcare resources are inadequate to address the burden of illness among HIV-infected male prisoners in Malaysia / J. Bick, G. Culbert, Al- H. A. Darraji et al. // *Int. J. Prison Health*. – 2016. – Vol.12(4). – P. 253-269.
309. Heijnen, M. Status of HIV and hepatitis C virus infections among prisoners in the Middle East and North Africa: review and synthesis / M. Heijnen, G. R. Mumtaz, L. J. Abu-Raddad // *J. Int. AIDS Soc.* – 2016. – Vol.19(1). – P. 20873.
310. Hepatic and Intra-abdominal Tuberculosis: 2016 Update / R. P. Evans, M. M. Mourad, L. Dvorkin, S. R. Bramhall // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2016. – Vol.18(12). – P. 45.
311. High incidence of tuberculosis, low sensitivity of current diagnostic scheme and prolonged culture positivity in four Colombian prisons. A cohort study / Z. V. Rueda, L. Lopez, L. A. Velez et al. // *PLoS One*. – 2013. – Vol.8(11). – P. e80592.
312. High levels of latent TB infection, blood borne viruses, poor treatment outcomes and unmet need among hard to reach groups in London: the TB reach study / G. Ferenando, S. Hemming, S. Yates et al. // *Thorax*. -2014. – Vol.69. – P. A34.
313. High prevalence and incidence of tuberculosis in people living with the HIV in Mandalay, Myanmar, 2011-2017 / K. H. Phyo, M. M. Oo, A. D. Harries et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2019. – Vol.23(3). – P. 349-357.
314. High prevalence and risk factors associated with latent tuberculous infection in two Colombian prisons / Z. V. Rueda, L. Arroyave, D. Marin et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. – Vol.18(10). – P. 1166-1171.
315. High prevalence of self-reported tuberculosis and associated factors in a nationwide census among prison inmates in Peru / A. L. Salazar-De La Cuba, D. F. Ardiles-Paredes, R. V. Araujo-Castillo, J. L. Maguiña et al. // *Trop. Med. Int. Health*. – 2019. – Vol.24(3). – P. 328-338.
316. High tuberculosis prevalence in a South African prison: the need for routine tuberculosis screening / L. Telisinghe, K. L. Fielding, J. L. Malden et al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol.9(1). – P. e87262.

317. History of prior TB infection and HIV/AIDS risk behaviours among a sample of male inmates in the USA / T. T. Stephens, R. Braithwaite, S. Cozza et al. // *Int. J. STD AIDS.* – 2003. – Vol.14(8). – P. 514–518.
318. HIV and hepatitis C prevalence, and related risk behaviours among people who inject drugs in three cities in Croatia: Findings from respondent-driven sampling surveys / S. Handanagic, I. Bozicevic, M. Civljak et al. // *Int. J. Drug Policy.* – 2016. – Vol.32. – P. 57-63.
319. HIV and multidrug-resistant tuberculosis: overlapping epidemics / A. S. Dean, M. Zignol, D. Falzon et al. // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol.44(1). – P. 251–254.
320. HIV and tuberculosis in prisons in sub-Saharan Africa / L. Telisinghe, S. Charalambous, S. M. Topp et al. // *Lancet.* – 2016. – Vol.388(10050). – P. 1215-1227.
321. HIV Care Cascade among Prisoners of the Mandalay Central Prison in Myanmar: 2011-2018 / N.A.M. Nom, K.W.Y. Kyaw, A.M.V. Kumar et al. // *Trop. Med. Infect. Dis.* – 2020. – Vol.5(1). – P. 4.
322. HIV prevalence and the cascade of care in five South African correctional facilities / K. A. Stevenson, L. J. Podewils, V. K. Zishiri et al. // *PLoS One.* – 2020. – Vol.15(7). – P. e0235178.
323. HIV seroprevalence among new TB patients in the civilian and prisoner populations of Donetsk Oblast, Ukraine / I. Raykhert, K. Miskinis, S. Lepshyna et al. // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol.40(8). – P. 655–662.
324. HIV, prisoners, and human rights / L. S. Rubenstein, J. J. Amon, M. McLemore et al. // *Lancet.* – 2016. – Vol.388(10050). – P. 1202-1214.
325. HIV, tuberculosis, and noncommunicable diseases: what is known about the costs, effects, and cost-effectiveness of integrated care? / E. P. Hyle, K. Naidoo, A. E. Su et al. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2014. – Vol.67 Suppl 1. – P. 87-95.
326. HIV-Associated TB Syndemic: A Growing Clinical Challenge Worldwide /M. T. Montales, A. Chaudhury, A. Beebe et al. // *Front Public Health.* – 2015. – Vol.23(3). – P. 281.

327. HIV-infected patients retreated for tuberculosis with intermittent Category II regimen--treatment outcome at 24-month follow-up / R. Kumar, P. A. Menon, C. Ponnuraja et al. // *Indian J. Tuberc.* – 2014. – Vol.61(1). – P. 43-50.
328. HIV-*Mycobacterium tuberculosis* co-infection: a 'danger-couple model' of disease pathogenesis / E. M. Shankar, R. Vignesh, R. Ellegard et al. // *Pathog. Dis.* – 2014. – Vol.70(2). – P. 110-118.
329. HIV-Tuberculosis: A Study of Chest X-Ray Patterns in Relation to CD₄ Count / M. Padyana, R. V. Bhat, M. Dinesha, A. Nawaz // *N. Am. J. Med. Sci.* – 2012. – Vol.4(5). – P. 221–225.
330. Hodkinson, B. HIV Infection and Osteoarticular Tuberculosis: Strange Bedfellows / B. Hodkinson, N. Osman, S. Botha-Scheepers // *Case Rep. Rheumatol.* – 2016. – Vol.2016. – P. 5718423.
331. Horsburgh, C. R. Treatment of tuberculosis / C. R. Horsburgh, C. E. Jr. Barry 3rd., C. Lange // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol.373. – P. 2149–2160.
332. Hosmer N. T., Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: Wiley, 2000. 397 p.
333. Huaman, M. A. Elevated Circulating Concentrations of Interferon-Gamma in Latent Tuberculosis Infection / M. A. Huaman, G. S. Jr. Deepe, C. J. Fichtenbaum // *Pathog. Immun.* – 2016. – Vol.1(2). – P. 291-303.
334. Human Immunodeficiency Virus and Tuberculosis Coinfection in a Tertiary Hospital in Southern Brazil: Clinical Profile and Outcomes / F. Teixeira, S. M. Raboni, C. E. Ribeiro et al. // *Microbiol. Insights.* – 2018. – Vol.11. – P. 1178636118813367.
335. Human Immunodeficiency Virus Infection-Associated Mortality during Pulmonary Tuberculosis Treatment in Six Provinces of China / Y. J. Lai, E. Y. Liu, L. M. Wang et al. // *Biomed. Environ. Sci.* – 2015. – Vol.28(6). – P. 421-428.
336. Human Immunodeficiency Virus Lymphadenitis Patterns on Fine-Needle Aspiration Cytology / M. Agnihotri, L. Naik, S. Chaudhari, K. Kothari // *Acta Cytol.* – 2017. – Vol.61(1). – P. 34-38.

337. Huo, Z. Y. Accuracy of the interferon- γ release assay for the diagnosis of active tuberculosis among HIV-seropositive individuals: a systematic review and meta-analysis / Z. Y. Huo, L. Peng // *BMC Infect. Dis.* – 2016. – Vol.22(16). – P. 350.
338. Identification of mycobacteria in solid-culture media by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry / P. G. Saleeb, S. K. Drake, P. R. Murray, A. M. Zelazny // *J. Clin. Microbiol.* – 2011. – Vol.49. – P. 1790–1794.
339. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis / M. Muller, S. Wandel, R. Colebunders et al. // *Lancet Infect. Dis.* – 2010. – Vol.10. – P. 251–261.
340. Immune reconstitution inflammatory syndrome: the trouble with immunity when you had none / D. L. Barber, B. B. Andrade, I. Sereti, A. Sher // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2012. – Vol.10(2). – P. 150–156.
341. Impact of HIV infection on treatment outcome of tuberculosis in Europe / B. Karo, G. Krause, V. Hollo et al. // *AIDS.* – 2016. – Vol.30(7). – P. 1089-1098.
342. Impact of mass-screening on tuberculosis incidence in a prospective cohort of Brazilian prisoners / D. S. Paiao, E. F. Lemos, A. D. Carbone et al. // *BMC Infect. Dis.* – 2016. – Vol.16(1). – P. 533.
343. Incidence of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and impact on patient outcome / M. Bonnet, E. Baudin, I. V. Jani et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol.8. – P. e84585.
344. Incidence of tuberculosis and the importance of treatment of latent tuberculosis infection in a Spanish prison population / V. Martin, J. M. Guerra, J. A. Cayla et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2001. – Vol.5(10). – P. 926–932.
345. Influential factors analysis on the survival time of patients infected with tuberculosis and HIV / Z. Zheng, Z. Tang, Q. Lu et al. // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* – 2015. – Vol.49(10). – P. 907-913.
346. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection / INSIGHT START Study Group, J. D. Lundgren, A. G. Babiker et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol.373(9). – P. 795–807.

347. Injecting drug use, sexual risk, HIV knowledge and harm reduction uptake in a large prison in Bali, Indonesia / A. A. Sawitri, A. A. Hartawan, N. Craine et al. // *Int. J. Prison Health*. – 2016. – Vol.12(1). – P. 27-38.
348. Intensified tuberculosis and HIV surveillance in a prison in Northeast India: Implementation research / T. Bhatnagar, M. Ralte, L. Ralte et al. // *PLoS One*. – 2019. – Vol.14(7). – P. e0219988.
349. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for latent tuberculosis infection among HIV patients in Brazil / G. M. Kussen, L. M. Dalla-Costa, A. Rossoni, S. M. Raboni // *Braz. J. Infect. Dis*. – 2016. – Vol.20(1). – P. 69-75.
350. Intersecting epidemics of HIV, HCV, and syphilis among soon-to-be released prisoners in Kyrgyzstan: Implications for prevention and treatment / L. Azbel, M. Polonsky, M. Wegman et al. // *Int. J. Drug Policy*. – 2016. – Vol.37. – P. 9-20.
351. Is systematic screening and treatment for latent tuberculosis infection in HIV patients useful in a low endemic setting? / U. Maniewski, M. C. Payen, M. Delforge, S. De Wit // *Acta Clin. Belg*. – 2017. – Vol.72(4). – P. 238-241.
352. Isolated brainstem tuberculomas / N. Sadashiva, S. Tiwari, D. Shukla et al. // *Acta Neurochir (Wien)*. – 2017. – Vol.159(5). – P. 889-897.
353. Isoniazid prophylactic therapy for the prevention of tuberculosis in HIV infected adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials / H. T. Ayele, M. S. Mourik, T. P. Debray, M. J. Bonten // *PLoS One*. – 2015. – Vol.10(11). – P. e0142290.
354. Issarow, C. M. Environmental and social factors impacting on epidemic and endemic tuberculosis: a modelling analysis / C. M. Issarow, N. Mulder, R. Wood // *R. Soc. Open Sci*. – 2018. – Vol.5(1). – P. 170726.
355. Jamil, B. Sequelae of extrapulmonary tuberculosis after treatment: Addressing patient needs / B. Jamil, S. Shakoor, R. Hasan // *Int. J. Mycobacteriol*. – 2016. – Vol.5 Suppl 1. – P. 149.
356. Joneja, U. Disseminated tuberculosis with prostatic abscesses in an immunocompromised patient-A case report and review of literature / U. Joneja, W. R. Short, A. L. Roberts // *IDCases*. – 2016. – Vol.5. – P. 15-20.

357. Jones-Lopez, E. C. Effectiveness of the standard WHO recommended retreatment regimen (category II) for tuberculosis in Kampala, Uganda: a prospective cohort study / E. C. Jones-Lopez, I. Ayakaka, J. Levin // *PLoS Med.* – 2011. – Vol.8(3). – P. e1000427.
358. Kakuda, T. N. Pharmacokinetic interactions between etravirine and non-antiretroviral drugs / T. N. Kakuda, M. Scholler-Gyure, R. M. Hoetelmans // *Clin. Pharmacokinet.* – 2011. – Vol.50. – P. 25–39.
359. Kim, S. Risk factors for tuberculosis among inmates: a retrospective analysis / S. Kim, K. S. Crittenden // *Public Health Nurs.* – 2005. – Vol.22(2). – P. 108–118.
360. Klann, E. Evaluating differences in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial lung disease in Florida / E. Klann, S. G. Beal, E. E. Tremblay // *Am. J. Infect. Control.* – 2019. – Vol.47(11). – P. 1324-1328.
361. Kongsiriwattanakul, S. Central nervous system infections in HIV-infected patients hospitalized at King Chulalongkorn Memorial Hospital / S. Kongsiriwattanakul, C. Suankratay // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2011. – Vol.94(5). – P. 551-558.
362. Kowada, A. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay for entry tuberculosis screening in prisons / A. Kowada // *Epidemiol Infect.* – 2013. – Vol.;141(10):2224-34.
363. Krishnan, N. The mechanisms and consequences of the extra-pulmonary dissemination of *Mycobacterium tuberculosis* / N. Krishnan, B. D. Robertson, G. Thwaites // *Tuberculosis (Edinb).* – 2010. – Vol.90(6). – P. 361–366.
364. Kuupiel, D. Mapping evidence on tuberculosis active case finding policies, strategies, and interventions for tuberculosis key populations: a systematic scoping review protocol / D. Kuupiel, V. Bawontuo, T. P. Mashamba-Thompson // *Syst. Rev.* – 2019. – Vol.8(1). – P. 162.
365. Lack of Response to HBHA in HIV-Infected Patients with Latent Tuberculosis Infection / G. Delogu, V. Vanini, G. Cuzzi et al. // *Scand. J. Immunol.* – 2016. – Vol.84(6). – P. 344-352.

366. Lai, R. P. HIV-1 tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome / R. P. Lai, G. Meintjes, R. J. Wilkinson // *Semin. Immunopathol.* – 2016. – Vol.38. – P. 185–198.
367. Lai, R. P. The immunopathogenesis of the HIV tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome / R. P. Lai, J. K. Nakiwala, G. Meintjes, R. J. Wilkinson // *Eur. J. Immunol.* – 2013. – Vol.43(8). – P. 1995-2002.
368. Late diagnosis of HIV infection among prisoners / M. A. Mourino, G. C. Castellvi, G. P. de Olalla et al. // *AIDS Rev.* – 2013. – Vol.15(3). – P. 146-151.
369. Latent and Active Tuberculosis Infection Increase Immune Activation in Individuals Co-Infected with HIV / Z. A. Sullivan, E. B. Wong, T. Ndung'u et al. // *EBioMedicine.* – 2015. – Vol.2(4). – P. 334-340.
370. Latent Mycobacterium tuberculosis infection / H. Getahun, A. Matteelli, R. Chaisson E., M. Raviglione // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol.372(22). – P. 2127–2135.
371. Lawn, S. D. Diagnosis of pulmonary tuberculosis / S. D. Lawn // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2013. – Vol.19(3). – P. 280-288.
372. Lawn, S. D. Incidence of tuberculosis during highly active antiretroviral therapy in high-income and low-income countries / S. D. Lawn, R. Wood // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol.15. – P. 1783–1786.
373. Lawn, S. D. Point-of-care detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine for diagnosis of HIV-associated tuberculosis: a state of the art review / S. D. Lawn // *BMC Infect. Dis.* – 2012. – Vol.12. – P. 103.
374. Lee, S. S. Management of tuberculosis and latent tuberculosis infection in human immunodeficiency virus-infected persons / S. S. Lee, G. Meintjes, A. Kamarulzaman, C. C. Leung // *Respirology.* – 2013. – Vol.18(6). – P. 912-922.
375. Lehloenya, R. J. Cutaneous adverse drug reactions to anti-tuberculosis drugs: state of the art and into the future / R. J. Lehloenya, K. Dheda // *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2012. – Vol.10. – P. 475–486.
376. Lemos, A. C. Prevalence of active and latent TB among inmates in a prison hospital in Bahia, Brazil / A. C. Lemos, E. D. Matos, C. N. Bittencourt // *J. Bras. Pneumol.* – 2009. – Vol.35(1). – P. 63–68.

377. Liang, K. Prostatic abscess caused by Mycobacterium tuberculosis and Escherichia coli in a patient with acquired immunodeficiency syndrome / K. Liang, W. Guo // *Am. J. Med. Sci.* – 2015. – Vol.350. – P. 153–154.
378. Lichtenstein, B. A partnership approach to providing on-site HIV services for probationers and parolees: a pilot study from Alabama, USA /B. Lichtenstein, B. W. Barber, West Alabama AIDS Outreach Partnership Group // *J. Int. AIDS Soc.* – 2016. – Vol.19(4 Suppl 3). – P. 20868.
379. Lobato, M. N. Treatment for latent TB in correctional facilities: a challenge for TB elimination / M. N. Lobato, L. S. Leary, P. M. Simone // *Am. J. Prev. Med.* – 2003. – Vol.24(3). – P. 249–253.
380. Lung granulomas from Mycobacterium tuberculosis/HIV-1 co-infected patients display decreased in situ TNF production / A. L. de Noronha, A. Báfica, L. Nogueira et al. // *Pathol. Res. Pract.* – 2008. – Vol.204(3). – P. 155-161.
381. Maiga, M. Current tuberculosis diagnostic tools & role of urease breath test / M. Maiga, A. Abaza, W. R. Bishai // *Indian J. Med. Res.* – 2012. – Vol.135(5). – P. 731–736.
382. Major challenges in clinical management of TB/HIV co-infected patients in Eastern Europe compared with Western Europe and Latin America / A. M. Efsen, A. Schultze, F. Post et al. // *J. Int. AIDS Soc.* – 2014. – Vol.17(4 Suppl. 3). – P. 19505.
383. Management of drug resistant TB in patients with HIV co-infection / E. Pontali, G. Sotgiu, R. Centis et al. // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2015. – Vol.16(18). – P. 2737-2750.
384. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries / H. Getahun, A. Matteelli, I. Abubakar et al. // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol.46(6). – P. 1563-1576.
385. Management of tuberculosis in HIV-infected patients / A. Curran, V. Falcó, A. Pahissa, E. Ribera // *AIDS Rev.* – 2012. – Vol.14(4). – P. 231–246.
386. Manifestations of tuberculosis in HIV/AIDS patients and its relationship with CD₄ count / A. Jaryal, R. Raina, M. Sarkar, A. Sharma // *Lung India.* – 2011. – Vol.28(4). – P. 263-266.

387. Mankhatitham, W. Hepatotoxicity in patients co-infected with tuberculosis and HIV-1 while receiving non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy and rifampicin-containing anti-tuberculosis regimen / W. Mankhatitham, A. Lueangniyomkul, W. Manosuthi // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* – 2011. – Vol.42. – P. 651–658.
388. Manosuthi, W. Integrated therapy for HIV and tuberculosis / W. Manosuthi, S. Wiboonchutikul, S. Sungkanuparph // *AIDS Res. Ther.* – 2016. – Vol.12(13). – P. 22.
389. Martin, D. An efficient program for computing conditional maximum likelihood estimates and exact confidence limits for a common odds ratio / D. Martin, H. Austin // *Epidemiology.* – 1991. – Vol .2. – P. 359-362.
390. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry identification of mycobacteria in routine clinical practice / A. El Khéchine, C. Couderc, C. Flaudrops et al. // *PLoS One.* – 2011. – Vol.6. – P. e24720.
391. McLachlan, I. Skin conditions in a South African tuberculosis hospital: Prevalence, description, and possible associations / I. McLachlan, W. I. Visser, H. F. Jordaan // *Int. J. Dermatol.* – 2016. – Vol.55(11). – P. 1234-1241.
392. Medicine in the Penal System / A. Opitz-Welke, M. Lehmann, P. Seidel, N. Konrad // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2018. – Vol.115(48). – P. 808-814.
393. Mehdiyev, R. HIV/tuberculosis/hepatitis C virus services for incarcerated populations in Azerbaijan and the Eastern Europe Central Asia region / R. Mehdiyev, N. Alikhanova, E. Gurbanova // *Curr. Opin. HIV AIDS.* – 2019. – Vol.14(1). – P. 66-70.
394. Meintjes G. Management of drug-resistant TB in patients with HIV co-infection / G. Meintjes // *J. Int. AIDS Soc.* – 2014. – Vol.17(4 Suppl 3). – P. 19508.
395. Mnisi, T. Factors associated with pulmonary tuberculosis outcomes among inmates in Potchefstroom Prison in North West province /T. Mnisi, J. Tumbo, I. Govender // *S. Afr. J. Epidemiol. Infect.* – 2013. – Vol.28(2). – P. 96–101.
396. Molaeipoor, L. Predictors of tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection: a case-control study / L. Molaeipoor, J. Poorolajal, M. Mohraz, N. Esmailnasab // *Epidemiol Health.* – 2014. – Vol.36. – P. e2014024.

397. Molicotti, P. Cost-effectiveness in the diagnosis of tuberculosis: choices in developing countries / P. Molicotti, A. Bua, S. Zanetti // *J. Infect. Dev. Ctries.* – 2014. – Vol.8. – P. 24–38.
398. Mortality among HIV-Infected Patients in Resource Limited Settings: A Case Controlled Analysis of Inpatients at a Community Care Center / N. Rajagopalan, J. B. Suchitra, A. Shet et al. // *Am. J. Infect. Dis.* – 2009. – Vol.5(3). P. 219-224.
399. Mortality related to tuberculosis-HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000-2011: epidemiological patterns and time trends / M. D. Lima, F. R. Martins-Melo, J. Heukelbach et al. // *Cad. Saude Publica.* – 2016. – Vol.32(10). – P. e00026715.
400. Muller A. Appearance varied, complex diagnostics. Clinical aspects of tuberculosis / A. Muller // *Pharm. Unserer Zeit.* – 2012. – Vol.41(1). – P. 27-34.
401. Multi-centre study of the prevalence of infection from HIV and associated factors in Spanish prisons / A. Marco, P. Saiz de la Hoya, J. Garcia-Guerrero, P. Grupo // *Rev. Esp. Sanid. Penit.* – 2012. – Vol.14(1). – P. 19–27.
402. Multidrug-resistant tuberculosis around the world: what progress has been made? / D. Falzon, F. Mirzayev, F. Wares et al. // *Eur. Respir. J.* - 2015. – Vol.45. –P. 150-160.
403. Mycobacterium tuberculosis enhances human immunodeficiency virus-1 replication in the lung / K. Nakata, W. N. Rom, Y. Honda et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol.155(3). – P. 996–1003.
404. Mycobacterium tuberculosis infection in a HIV-positive patient / M. T. Montales, A. Beebe, A. Chaudhury, N. Patil // *Respir. Med. Case Rep.* – 2015. – Vol.16. – P. 160–2.
405. Narendran, G. TB-HIV co-infection: a catastrophic comradeship / G. Narendran, S. Swaminathan // *Oral Dis.* – 2016. – Vol.22(Suppl 1). – P. 46-52.
406. Nasser, S. S. Cytomorphological Analysis of Lymph Node Lesions in HIV-Positive Patients with CD₄ Count Correlation: A Cross-Sectional Study / S. S. Nasser, R. K. Patil, S. K. Kittur // *Acta Cytol.* – 2017. – Vol.61(1). – P. 39-46.
407. National Collaborating Centre for Chronic Conditions and the Centre for Clinical Practice at NICE. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and

measures for its prevention and control. London: Royal College of Physicians of London. - 2011. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13422/53638/53638.pdf> accessed 21.10.2021.

408. Nationwide analysis of treatment outcomes in children and adolescents routinely treated for tuberculosis in the Netherlands / F. Gafar, N. Van't Boveneind-Vrubleuskaya, O. W. Akkerman et al. // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol.54(6). – P. 1901402.

409. Neuroradiological features of the tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome / S. Marais, P. Scholtz, D. J. Pepper et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – Vol.14. – P. 188–196.

410. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis: a randomised non-inferiority trial / M. Bonnet, N. Bhatt, E. Baudin et al. // *Lancet Infect. Dis.* – 2013. – Vol.13. – P. 303–312.

411. Nicol, M. P. How should tuberculosis molecular diagnostics be adapted for use in seriously ill HIV patients? / M. P. Nicol // *Expert Rev. Mol. Diagn.* – 2016. – Vol.16(12). – P. 1237-1239.

412. Noeske, J. Controlling tuberculosis in prisons against confinement conditions: a lost case? Experience from Cameroon / J. Noeske, N. Ndi, S. Mbondi // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2011. – Vol.15(2). – P. 223–227.

413. Ohene, S. A. Childhood tuberculosis and treatment outcomes in Accra: a retrospective analysis / S. A. Ohene, S. Fordah, P. Dela Boni // *BMC Infect. Dis.* – 2019. – Vol.19(1). – P. 749.

414. Oliveira, G. P. Tuberculosis in Brazil: last ten years analysis - 2001-2010 / G. P. Oliveira, A. W. Torrens, P. Bartholomay, D. Barreira // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2013. – Vol.17. – P. 218-233.

415. Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / O. A. Uthman, C. Okwundu, K. Gbenga et al. // *Ann. Intern. Med.* -2015. – Vol.163. – P. 32–39.

416. Overview of harm reduction in prisons in seven European countries / G. Sander, A. Scandurra, A. Kamenska et al. // *Harm. Reduct. J.* – 2016. – Vol.13(1). – P. 28.
417. Pai, N. P. Point-of-care diagnostics for HIV and tuberculosis: landscape, pipeline, and unmet needs / N. P. Pai, M. Pai // *Discov. Med.* – 2012. – Vol.13(68). – P. 35-45.
418. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> accessed 21.10.2021.
419. Paradoxical tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) in HIV patients with culture confirmed pulmonary tuberculosis in India and the potential role of IL-6 in prediction / G. Narendran, B. B. Andrade, B. O. Porter et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol.8. – P. e63541.
420. Parrish, N. M. Role of the clinical mycobacteriology laboratory in diagnosis and management of tuberculosis in low-prevalence settings / N. M. Parrish, K. C. Carroll // *J. Clin. Microbiol.* – 2011. – Vol.49. – P. 772–776.
421. Patil, V. C. Clinical manifestations and outcome of patients with human immunodeficiency virus infection at tertiary care teaching hospital / V. C. Patil, H. V. Patil // *Indian J. Sex. Transm. Dis.* – 2016. – Vol.37(1). – P. 38-45.
422. Peddireddy, V. Mycobacterial Dormancy Systems and Host Responses in Tuberculosis / V. Peddireddy, S. N. Doddam, N. Ahmed // *Front Immunol.* – 2017. – Vol.8. – P. 84.
423. Performance of Risk-Based and Birth-Cohort Strategies for Identifying Hepatitis C Virus Infection Among People Entering Prison, Wisconsin, 2014 / L. J. Stockman, J. Greer, R. Holzmacher et al. // *Public Health Rep.* – 2016. – Vol.131(4). – P. 544-551.
424. Peritoneal tuberculosis. Radiographic diagnosis / C. Ospina-Moreno, J. Gonzalez-Gambau, I. Montejo-Ganan et al. // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2014. – Vol.106(8). – P. 548-551.

425. Persistent infectious and tropical diseases in immigrant correctional populations / L. Getaz, L. Da Silva-Santos, H. Wolff et al. // *Rev. Esp. Sanid. Penit.* – 2016. – Vol.18(2). – P. 57-66.
426. Pharmacokinetics and 48-week efficacy of nevirapine: 400 versus 600 mg per day in HIV-tuberculosis coinfection receiving rifampicin / A. Avihingsanon, W. Manosuthi, P. Kantipong et al.// *Antivir. Ther.* – 2008. – Vol.13. – P. 529–536.
427. Politics and universal health coverage. The post-2015 global health agenda / V. Gupta, V. B. Kerry, E. Goosby, R. Yates // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol.373. – P. 1189-1192.
428. Predictors and outcomes of Mycobacterium tuberculosis bacteremia among patients with HIV and tuberculosis co-infection enrolled in the ACTG A5221 STRIDE study / J. A. Crump, X. Wu, M. A. Kendall et al. // *BMC Infect. Dis.* – 2015. – Vol.15(1). – P. 12.
429. Predictors of immunodeficiency-related death in a cohort of low-income people living with HIV: a competing risks survival analysis / M. F. Albuquerque, D. N. Alves, C. C. Bresani Salvi et al.// *Epidemiol Infect.* – 2017. – Vol.145(5). – P. 914-924.
430. Predictors of Mortality among Adult Antiretroviral Therapy Users in Southeastern Ethiopia: Retrospective Cohort Study / T. Setegn, A. Takele, T. Gizaw et al. // *AIDS Res Treat.* – 2015. – Vol.2015. – P. 148769.
431. Predictors of mortality in a cohort of tuberculosis/HIV co-infected patients in Southwest Ethiopia / H. Gesesew, B. Tsehayneh, D. Massa et al. // *Infect. Dis. Poverty.* – 2016. – Vol.5(1). – P. 109.
432. Predictors of poor outcomes among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis at DOTS-plus projects / E. V. Kurbatova, A. Taylor, V. M. Gammino et al. // *Tuberculosis (Edinb).* – 2012. – Vol.92. – P. 397–403.
433. Predictors of sexual behaviour among men and women in New York City area prisons / T. L. Rowell-Cunsolo, B. Szeto, S. A. Sampong, E. L. Larson // *Cult. Health Sex.* – 2016. – Vol.8. – P. 1-14.
434. Pre-incarceration police harassment, drug addiction and HIV risk behaviours among prisoners in Kyrgyzstan and Azerbaijan: results from a nationally representative

- cross-sectional study / M. Polonsky, L. Azbel, M. P. Wegman et al. // *J. Int. AIDS Soc.* – 2016. – Vol.19(4 Suppl 3). – P. 20880.
435. Prevalence and correlates of latent tuberculosis infection among employees of a high security prison in Malaysia / H. A. A. Al-Darraji, C. Tan, A. Kamarulzaman, F. L. Altice // *Occup. Environ Med.* – 2015. – Vol.72(6). – P. 442–447.
436. Prevalence and features of chronic viral hepatitis and HIV coinfection in Italian prisons / C. Stasi, C. Silvestri, E. Fanti et al. // *Eur. J. Intern. Med.* – 2016. – Vol.34. – P. 21-22.
437. Prevalence and Incidence of HCV Infection among Prisoners in Central Brazil / M. A. Puga, L. M. Bandeira, M. A. Pompilio et al. // *PLoS One.* – 2017. – Vol.12(1). – P. e0169195.
438. Prevalence and incidence rates of latent tuberculous infection in a large prison in Iran / M. Mamani, H. Mahmudian, M. M. Majzoobi, J. Poorolajal // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2016. – Vol.20(8). – P. 1072-1077.
439. Prevalence and risk factors associated with infection by human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, syphilis and bacillary pulmonary tuberculosis in prisons in Burkina Faso / E. A. Diendéré, H. Tiéno, R. Bognounou et al. // *Med. Trop. (Mars).* – 2011. – Vol.71(5). – P. 464-467.
440. Prevalence and risk factors of tuberculosis disease in South African correctional facilities in 2015 / A. M. Jordan, L. J. Podewils, K. G. Castro et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2019. – Vol.23(11). – P. 1198-1204.
441. Prevalence of latent Mycobacterium tuberculosis infection in prisoners / P. D. Navarro, I. N. Almeida, A. L. Kritski et al. // *J. Bras. Pneumol.* – 2016. – Vol.42(5). – P. 348-355.
442. Prevalence of latent tuberculosis infection amongst immigrants entering prison / N. Solé, A. Marco, M. Escribano et al. // *Rev. Esp. Sanid. Penit.* – 2012. – Vol.14(1). – P. 12-18.
443. Prevalence of latent tuberculosis infection and feasibility of TB preventive therapy among Thai prisoners: a cross-sectional study / S. Gatechompol, W. Harnpariphan, R. Supanan et al. // *BMC Public Health.* – 2021. – Vol.21(1). – P. 1206.

444. Prevalence of latent tuberculosis infection and predictive factors in an urban informal settlement in Johannesburg, South Africa: a cross-sectional study / J. R. Ncayiyana, J. Bassett, N. West et al. // *BMC Infect. Dis.* – 2016. – Vol.16(1). – P. 661.
445. Prevalence of Pulmonary Tuberculosis among Prison Inmates in Ethiopia, a Cross-Sectional Study /S. Ali, A. Haileamlak, A. Wieser et al. // *PLoS One.* – 2015. – Vol.10(12). – P. e0144040.
446. Prevalence of pulmonary tuberculosis among prison inmates: A cross-sectional survey at the Correctional and Detention Facility of Abidjan, Cote d'Ivoire / B. Seri, A. Koffi, C. Danel et al. // *PLoS One.* – 2017. – Vol.12(7). – P. e0181995.
447. Prevalence of pulmonary tuberculosis and comparative evaluation of screening strategies in a Brazilian prison / A. G. Sanchez, G. Gerhardt, S. Natal et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2005. – Vol.9(6). – P. 633–639.
448. Prevalence of smear positive pulmonary tuberculosis among prisoners in North Gondar Zone Prison, northwest Ethiopia / B. Moges, B. Amare, F. Asfaw et al. // *BMC Infect. Dis.* – 2012. – Vol.12. – P. 352.
449. Prevalence of Tuberculosis in a Prison in Tehran by Active Case Finding / B. Farhoudi, S. SeyedAlinaghi, M. Hosseini et al. // *Infect. Disord. Drug Targets.* – 2019. – Vol.19(2). – P. 167-170.
450. Prevalence of Tuberculosis in HIV-positive Prisoners: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Dianatinasab, H. Joulaei, M. Ghorbani et al. // *AIDS Rev.* – 2018. – Vol.20(2). – P. 114-124.
451. Prevalence of tuberculosis in prisons: risk factors and molecular epidemiology / M. S. Valença, J. L. R. Scaini, F. S. Abileira et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2015. – Vol.19(10). – P. 1182–1187.
452. Prevalence of tuberculosis symptoms and latent tuberculosis infection among prisoners in northeastern Malaysia / B. Margolis, H. A. Al-Darraji, J. A. Wickersham et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2013. – Vol.17(12). – P. 1538–1544.
453. Prevalence of tuberculosis, HIV/AIDS, and hepatitis; in a prison of Balochistan: a cross-sectional survey / A. Wali, D. Khan, N. Safdar et al. // *BMC Public Health.* – 2019. – Vol.19(1). – P. 1631.

454. Prevalence, risk factors and social context of active pulmonary tuberculosis among prison inmates in Tajikistan / D. E. Winetsky, O. Almukhamedov, D. Pulatov et al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol.9(1). – P. e86046.
455. Prevention of transmission of HIV, hepatitis B virus, hepatitis C virus, and tuberculosis in prisoners / A. Kamarulzaman, S. E. Reid, A. Schwitters et al. // *Lancet*. – 2016. – Vol.388(10049). – P. 1115-1126.
456. Primary Prophylaxis to Prevent Tuberculosis Infection in Prison Inmates: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / R. Dias de Oliveira, A. da Silva Santos, C. B. Reis et al. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2020. – Vol.103(4). – P. 1466-1472.
457. Primary tuberculosis of nasopharynx (adenoid) – a rare presentation / C. Patil, R. Kharat, P. Deshmukh et al. // *Asian Pac. J. of Trop. Medicine*. – 2013. – Vol.6(3). – P. 246–248.
458. Prisoners co-infected with tuberculosis and HIV: a systematic review / C. L. Edge, E. J. King, K. Dolan, M. McKee // *J. Int. AIDS Soc.* -2016. – Vol.19(1). – P. 20960.
459. Public health and international drug policy / J. Csete, A. Kamarulzaman, M. Kazatchkine et al. // *Lancet*. – 2016. – Vol.387(10026). – P. 1427-1480.
460. Public Health England. Standards for microbiology investigations (SMI). Available at: <https://www.gov.uk/government/collections/standards-for-microbiology-investigations-smi> accessed 21.10.2021.
461. Pulmonary infections in immunocompromised patients: the role of image-guided fine needle aspiration cytology / S. Sharma, P. Gupta, N. Gupta et al. // *Cytopathology*. – 2017. – Vol.28(1). – P. 46-54.
462. Pulmonary tuberculosis in a patient with cystic fibrosis / N. Patil, A. Marco, M. T. Montales et al. // *North Am. J. Med. Sci.* – 2015. – Vol.7. – P. 233–235.
463. Pulmonary tuberculosis in the Central Prison of Douala, Cameroon / J. Noeske, C. Kuaban, G. Amougou et al. // *East Afr. Med. J.* – 2006. – Vol.83(1). – P. 25–30.

464. Purohit, M. Laboratory diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis (EPTB) in resource-constrained setting: state of the art, challenges and the need / M. Purohit, T. Mustafa // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2015. – Vol.9. – P. 1-6.
465. Quickness of HIV and Tuberculosis Diagnostic Procedures in Prison of Tehran, Iran / S. Ahmad Seyed Alinaghi, B. Farhoudi, M. Hosseini et al. // *Infect. Disord. Drug Targets.* – 2016. – Vol.16(2). P. 109-112.
466. Radiographic manifestations of Tuberculosis in HIV positive patients: Correlation with CD₄⁺ T-cell count / M. Bakhshayesh-Karam, P. Tabarsi, S. M. Mirsaiedi et al. // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2016. – Vol.5 Suppl 1. – P. 244-245.
467. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial / B. Grinsztejn, N. De Castro, V. Arnold et al. // *Lancet Infect. Dis.* – 2014. – Vol.14. – P. 459–467.
468. Randomized pharmacokinetic evaluation of different rifabutin doses in African HIV- infected tuberculosis patients on lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy / S. Naiker, C. Connolly, L. Wiesner et al. // *BMC Pharmacol. Toxicol.* – 2014. – Vol.15. – P. 61.
469. Rapid diagnosis of tuberculosis in aspirate, effusions, and cerebrospinal fluid by immunocytochemical detection of Mycobacterium tuberculosis complex specific antigen MPT64 / M. R. Purohit, T. Mustafa, H. G. Wiker, L. Sviland // *Diagn. Cytopathol.* – 2012. – Vol.40. – P. 782–791.
470. Regional coordinators of Sao Paulo State prisons in tuberculosis and HIV coinfection care / N. M. Saita, D. M. Pelissari, R.L.P. Andrade et al. // *Rev. Bras. Enferm.* – 2020. – Vol.73(suppl 6). – P. e20190738. English, Portuguese.
471. Reinfection in a large cohort of prison inmates with sustained virological response after treatment of chronic hepatitis C in Catalonia (Spain), 2002-2016 / A. Marco, R. A. Guerrero, M. Vergara et al. // *Int. J. Drug Policy.* – 2019. – Vol.72. – P. 189-194.
472. Resurgence of tuberculosis amid COVID-19 in Peru: Associated risk factors and recommendations / F.M.A. Khan, Z. Kazmi, M. M. Hasan et al. // *Int. J. Health Plann.*

- Manage. – 2021. – Jul 27. doi: 10.1002/hpm.3291. Epub ahead of print. PMID: 34318523.
473. Retrospective cohort study of cancer incidence and mortality by HIV status in a Georgia, USA, prisoner cohort during the HAART era / M. Zlotorzynska, A. C. Spaulding, L. C. Messina et al. // *BMJ Open*. – 2016. – Vol.6(4). – P. e009778.
474. Revision and Implementation of "Clinical Guideline for Tuberculosis and HIV in Prisons", Great Tehran Prison, Iran / B. Farhoudi, S. SeyedAlinaghi, P. Tabarsi et al. // *Infect. Disord. Drug Targets*. – 2018. – Vol.18(1). – P. 72-80.
475. Risk factors associated with death in a 12-month cohort analysis of tuberculosis patients: 12-month follow-up after registration / H. Y. Lo, J. Suo, H. J. Chang et al. // *Asia Pac. J. Public Health*. – 2015. – Vol.27(2). – P. 758-768.
476. Risk factors for mortality in smear-negative tuberculosis suspects: a cohort study in Harare, Zimbabwe / P. Macpherson, M. Dimairo, T. Bandason et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. – 2011. – Vol.15(10). – P. 1390-1396.
477. Risk factors for tuberculosis / P. Narasimhan, J. Wood, C. R. Macintyre, D. Mathai // *Pulm. Med*. – 2013. – Vol.2013. – P. 828939.
478. Rockwood, N. Understanding and intervening in HIV-associated tuberculosis / N. Rockwood, R. J. Wilkinson // *Clin. Med. (Lond)*. – 2015. – Vol.15(Suppl 6). – P. 43-49.
479. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 5th ed. Duxbury Thompson Learning. 2000; p. 395.
480. Rutta, E. Tuberculosis in a prison population in Mwanza, Tanzania (1994–1997) / E. Rutta, D. Mutasingwa, S. Ngallaba, A. Mwansasu // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. – 2001. – Vol.5(8). – P. 703–706.
481. Saharia K. K., Koup R. A. T cell susceptibility to HIV influences outcome of opportunistic infections / K. K. Saharia, R. A. Koup // *Cell*. – 2013. – Vol.155(3). – P. 505–514.
482. Sander, G. The Global State of Harm Reduction in Prisons / G. Sander, S. Shirley-Beavan, K. Stone // *J. Correct. Health Care*. – 2019. – Vol.25(2). – P. 105-120.

483. Santin Cerezales, M. Tuberculosis in special populations / M. Santin Cerezales, E. Navas Elorza // *Enferm. Infecc. Microbiol Clin.* – 2011. – Vol.29(Suppl 1). – P. 20-25.
484. Scaling Up of Collaborative TB/HIV Activities in Concentrated HIV Epidemic Settings. A Case Study from India. - WHO. - 2015. Available at: http://www.who.int/tb/publications/india_case_study_document_page/en/ accessed 21.10.2021.
485. Screening for HBV, HCV, HIV and syphilis infections among bacteriologically confirmed tuberculosis prisoners: An urgent action required / M.A.M. Puga, L. M. Bandeira, M. A. Pompilio et al. // *PLoS One.* – 2019. – Vol.14(8). – P. e0221265.
486. Screening for tuberculosis and testing for human immunodeficiency virus in Zambian prisons / K. R. Maggard, S. Hatwiinda, J. B. Harris et al. // *Bull. World Health Organ.* – 2015. – Vol.93(2). – P. 93–101.
487. Scriba, T. J. Human Immunology of Tuberculosis / T. J. Scriba, A. K. Coussens, H. A. Fletcher // *Microbiol Spectr.* – 2017. – Vol.5(1). – P. 1-27.
488. Sex, drugs and prisons: HIV prevention strategies for over 190 000 clients in Ukraine / O. Denisiuk, P. Smyrnov, A. M. Kumar et al. // *Public Health Action.* – 2014. – Vol.4(2). – P. 96-101.
489. Sharma, S. K. Challenges in the diagnosis & treatment of miliary tuberculosis / S. K. Sharma, A. Mohan, A. Sharma // *Indian J. Med. Res.* – 2012. – Vol.135(5). – P. 703-730.
490. Significant variation in presentation of pulmonary tuberculosis across a high resolution of CD₄ strata / G. Chamie, A. Luetkemeyer, M. Walusimbi-Nanteza et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – Vol.14(10). – P. 1295-1302.
491. Sotgiu G., Sulis G., Matteelli A. Tuberculosis -a World Health Organization Perspective / G. Sotgiu, G. Sulis, A. Matteelli // *Microbiol Spectr.* – 2017. – Vol.5(1). – P. 1-12.
492. Splenic tuberculosis in a patient with newly diagnosed advanced HIV infection / B. Tiri, L. M. Saraca, E. Luciano et al. // *IDCases.* – 2016. – Vol.3(6). – P. 20-22.

493. Status of Tuberculosis services in Indian Prisons / B. M. Prasad, B. Thapa, S. S. Chadha et al. // *Int. J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol.56. – P. 117-121.
494. Stulhofer, A. HIV and HCV prevalence and incarceration-related risks among injecting drug users in three West Bank governorates / A. Stulhofer, I. Jwehan, R. AbuRabie // *AIDS Care.* – 2016. – Vol.28(9). – P. 1159-1165.
495. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007-2010 / M. Zignol, W. van Gemert, D. Falzon et al. // *Bull. WHO.* – 2012. – Vol.90. – P. 111–119.
496. Survival of a large cohort of HIV-infected tuberculosis patients in the era of highly active antiretroviral treatment / L. Catala, A. Orcau, P. Garcia de Olalla et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2011. – Vol.15(2). – P. 263–269.
497. Survival of people living with HIV who defaulted from tuberculosis treatment in a cohort, Recife, Brazil / R. Cunha, M. Maruza, U. R. Montarroyos et al. // *BMC Infect. Dis.* – 2017. – Vol.17(1). – P. 137.
498. Tadesse, K. Predictors of Mortality among Patients Enrolled on Antiretroviral Therapy in Aksum Hospital, Northern Ethiopia: A Retrospective Cohort Study / K. Tadesse, F. Haile, N. Hiruy // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol.9(1). – P. e87392.
499. TBNET. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study / M. Sester, F. van Leth, J. Bruchfeld et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – Vol.190(10). – P. 1168–1176.
500. The Clinical Usefulness of Tuberculin Skin Test versus Interferon-Gamma Release Assays for Diagnosis of Latent Tuberculosis in HIV Patients: A Meta-Analysis / E. Ayubi, A. Doosti-Irani, A. Sanjari Moghaddam et al. // *PLoS One.* – 2016. – Vol.11(9). – P. e0161983.
501. The complex relationship between human immunodeficiency virus infection and death in adults being treated for tuberculosis in Cape Town, South Africa / M. Osman, J. A. Seddon, R. Dunbar et al. // *BMC Public Health.* – 2015. – Vol.15. – P. 556.
502. The diagnostic performance of a single GeneXpert MTB/RIF assay in an intensified tuberculosis case finding survey among HIV-infected prisoners in Malaysia

/H. A. A. Al-Darraj, H. Abd Razak, K. P. Ng et al. // PLoS One. – 2013. – Vol.8(9). – P. e73717.

503. The effect of complete integration of HIV and TB services on time to initiation of antiretroviral therapy: a before-after study / B. Kerschberger, K. Hilderbrand, A. M. Boule et al. // PLoS One. – 2012. – Vol.7. – P. e46988.

504. The escalating tuberculosis crisis in central and South American prisons / K. S. Walter, L. Martinez, D. Arakaki-Sanchez et al. // Lancet. – 2021. – Vol.397(10284). – P. 1591-1596.

505. The high burden of tuberculosis (TB) and human immunodeficiency virus (HIV) in a large Zambian prison: a public health alert / G. Henostroza, S. M. Topp, S. Hatwiinda et al. // PLoS One. – 2013. – Vol.8(8). – P. e67338.

506. The impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in high-income countries: a review / M. Pareek, C. Greenaway, T. Noori et al. // BMC Med. – 2016. – Vol.14. – P. 48.

507. The influence of HIV infection and imprisonment on dissemination of Mycobacterium tuberculosis in a large Spanish city / K. F. de la Hoz, J. Inigo, J. I. Fernandez-Martin et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2001. – Vol.5(8). – P. 696–702.

508. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal Standards, variability and effects of age / R. Knudsen, R. Slatin, M. Lebowitz et al. // Am. Rev. Respir. Dis. – 1976. – Vol.113(5). – P. 587 – 600.

509. The prevalence and associated factors for delayed presentation for HIV care among tuberculosis/HIV co-infected patients in Southwest Ethiopia: a retrospective observational cohort / H. Gesesew, B. Tsehaineh, D. Massa et al. // Infect. Dis. Poverty. – 2016. – Vol.5(1). – P. 96.

510. The prevalence of Tb in HIV patients and risk factor with frequent referral (Iran, 2009–10) / N. Rabirad, M. E. Nejad, M. R. Hadizadeh et al. // Iran Red Crescent Med. J. – 2013. – Vol.15(1). – P. 58–61.

511. The risks of concurrent treatment with tenofovir and aminoglycosides in patients with HIV-associated tuberculosis / C. Kenyon, N. Wearne, R. Burton, G. Meintjes // South Afr. J. HIV Med. – 2011. – Vol.12. – P. 43–45.

512. The state of harm reduction in prisons in 30 European countries with a focus on people who inject drugs and infectious diseases / H. Stöver, A. Tarján, G. Horváth, L. Montanari // *Harm. Reduct. J.* – 2021. – Vol.18(1). – P. 67.
513. The Use of Interferon Gamma Inducible Protein 10 as a Potential Biomarker in the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Uganda / I. A. Biraro, S. Kimuda, M. Egesa et al. // *PLoS One.* – 2016. – Vol.11(1). – P. e0146098.
514. The yield of community-based tuberculosis and HIV among key populations in hotspot settings of Ethiopia: A cross-sectional implementation study / Z. G. Dememew, D. Jerene, D. G. Datiko et al. // *PLoS One.* – 2020. – Vol.15(5). – P. e0233730.
515. Thwaites, G. E. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers / G. E. Thwaites, R. van Toorn, J. Schoeman // *Lancet Neurol.* – 2013. – Vol.12(10). – P. 999-1010.
516. Thyroid function in multidrug-resistant tuberculosis patients with or without human immunodeficiency virus (HIV) infection before commencement of MDR-TB drug regimen / O. M. Ige, K. S. Akinlade, S. K. Rahamon et al. // *Afr. Health Sci.* – 2016. – Vol.16(2). – P. 596-602.
517. Time to initiate antiretroviral therapy between 4 weeks and 12 weeks of tuberculosis treatment in HIV-infected patients: results from the TIME study / W. Manosuthi, W. Mankatitham, A. Lueangniyomkul et al. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2012. – Vol.60. – P. 377–383.
518. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis / D. V. Havlir, M. A. Kendall, P. Ive et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol.365. – P. 1482–1491.
519. Todrys, K. W. Criminal justice reform as HIV and TB prevention in African prisons / K. W. Todrys, J. J. Amon // *PLoS Med.* – 2012. – Vol.9(5). – P. e1001215.
520. Torok, M. E. When to start antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis / M. E. Torok, J. J. Farrar // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol.365(16). – P. 1538-1540.
521. Torriente, A. Opening the Door to Zero New HIV Infections in Closed Settings / A. Torriente, A. Tadion, L. N. Hsu // *Health Hum. Rights.* – 2016. – Vol.18(1). – P. 157-168.

522. Translating the tuberculosis research agenda: much accomplished, but much more to be done / M. Schito, M. Maeurer, P. Kim et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol.61. – P. 95-101.
523. Transmission of tuberculosis in the prisons of Madrid / J. I. Fernandez-Martin, K. F. de la Hoz, S. Catalan et al. // *Med. Clin.* – 2000. – Vol.115(7). – P. 246–250.
524. Treatment optimization in patients co-infected with HIV and Mycobacterium tuberculosis infections: focus on drug-drug interactions with rifamycins / M. Regazzi, A. C. Carvalho, P. Villani, A. Matteelli // *Clin. Pharmacokinet.* – 2014. – Vol.53(6). – P. 489–507.
525. Treatment outcome and mortality at one and half year follow-up of HIV infected TB patients under TB control programme in a district of South India / S. Vijay, P. Kumar, L. S. Chauhan et al. // *PLoS One.* – 2011. – Vol.6(7). – P. e21008.
526. Treatment outcomes of patients co-infected with HIV and tuberculosis who received a nevirapine-based antiretroviral regimen: a four-year prospective study / W. Manosuthi, P. Tantanathip, S. Chimsuntorn et al. // *Int. J. Infect Dis.* – 2010. – Vol.14. – P. 1013–1017.
527. Trend of HIV/AIDS Prevalence and Related Interventions Administered in Prisons of Iran -13 Years' Experience / M. Shahbazi, M. Farnia, K. Rahmani, G. Moradi // *Iran J. Public Health.* – 2014. – Vol.43(4). – P. 471-479.
528. Trials and tribulations of conducting bio-behavioral surveys in prisons: implementation science and lessons from Ukraine /L. Azbel, Y. Grishaev, J. A. Wickersham et al. // *Int. J. Prison Health.* – 2016. – Vol.12(2). – P. 78-87.
529. Tuberculosis / A. Zumla, M. Raviglione, R. Hafner, C. F. von Reyn // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol.368. – P. 745–755.
530. Tuberculosis Among Incarcerated Hispanic Persons in the United States, 1993-2014 /G. Mindra, J. M. Wortham, M. B. Haddad et al. // *J. Immigr. Minor Health.* – 2017. – Vol.19(4). – P. 982-986.
531. Tuberculosis and histoplasmosis co-infection in AIDS patients / C. A. Agudelo, C. A. Restrepo, D. A. Molina et al.// *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2012. – Vol.87(6). – P. 1094-1098.

532. Tuberculosis and HIV co-infection / A. Pawlowski, M. Jansson, M. Sköld et al. // *PLoS Pathog.* – 2012. – Vol.8(2). – P. e1002464.
533. Tuberculosis and HIV co-infection: clinical trial under the coordination of the Institut Pasteur in Cambodia / L. Borand, P. Pheng, M. Saman et al. // *Med. Sci. (Paris)*. – 2013. – Vol.29(10). – P. 908–911.
534. Tuberculosis and HIV in people who inject drugs: evidence for action for tuberculosis, HIV, prison and harm reduction services / Getahun H., Gunneberg C., Sculier D. et al. // *Curr. Opin. HIV AIDS*. – 2012. – Vol.7(4). – P. 345-353.
535. Tuberculosis burden in Lebanon: evolution and current status / G. F. Araj, A. Saade, L. Y. Itani, A. Z. Avedissian // *J. Med. Liban.* – 2016. – Vol.64(1). – P. 1-7.
536. Tuberculosis cases in a prison in the extreme south of Brazil / D. Venske Bierhals, C. Busatto, M.D.P.D.R. Silveira et al. // *J. Med. Microbiol.* – 2021. – Vol.70(3). – P. 1-12.
537. Tuberculosis control in prisons: current situation and research gaps / M. Dara, C. D. Acosta, N. V. Melchers et al. // *Int. J. Infect. Dis.* – 2015. – Vol.32. – P. 111-117.
538. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in A5221 STRIDE: timing, severity, and implications for HIV-TB programs / A. F. Luetkemeyer, M. A. Kendall, M. Nyirenda et al. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2014. – Vol.65. – P. 423–428.
539. Tuberculosis in a Nigerian medium security prison / M. A. Lawal, M. Omili, T. O. Bello et al. // *Benin J. Postgrad. Med.* – 2009. – Vol.11(1 Suppl). – P. 1–8.
540. Tuberculosis in a social readaptative center in the northeast of Mexico: a retrospective study 1999–2000 period / P. Cerecer Callú, J. L. Aranda Lozano, A. R. Márquez Fiol et al. // *Enferm. Infecc. Microbiol.* – 2006. – Vol.26(4). – P. 94–100.
541. Tuberculosis in prison and aspects associated with the diagnosis site / M. R. Ferreira, R. O. Bonfim, T. C. Siqueira et al. // *J. Infect. Dev. Ctries.* – 2019. – Vol.13(11). – P. 968-977.
542. Tuberculosis in prisoners in four reclusion centers in Medellin and Bucaramanga, Colombia. 2010–2011 / Z. V. Rueda, L. Lopez, L. A. Velez et al. // *Int. J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol.16. – P. e291.

543. Tuberculosis in prisons in sub-Saharan Africa-the need for improved health services, surveillance and control / J. O'Grady, M. Hoelscher, R. Atun et al. // *Tuberculosis (Edinb)*. – 2011. – Vol.91(2). – P. 173-178.
544. Tuberculosis incidence and treatment completion among Ugandan prison inmates / A. Schwitters, M. Kaggwa, P. Omiel et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. – 2014. – Vol.18(7). – P. 781–786.
545. Tuberculosis of Waldeyer's ring with an atypical presentation as chronic adenotonsillitis / P. M. Kamath, V. S. Shenoy, M. Nirupama et al. // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2015. – Vol.9(2). – P. MD01–MD02.
546. Tuberculosis report among injection drug users and their partners in Kazakhstan / S. Hermosilla, N. El-Bassel, A. Aifah et al. // *Public Health*. – 2015. – Vol.129(5). – P. 569–575.
547. Tuberculosis The Great Imitator: A usual disease with unusual presentations / S. Jetley, S. Zeeba, M. P. Jairajpuri et al. // *Indian Journal of Tuberculosis January*. – 2017. – Vol.64(1). – P. 54-59.
548. Tuberculosis, HIV and TB/HIV co-infection in the prison system of Itirapina, Sao Paulo, Brazil /D. C. G. Aily, J. A. P. Berra, A. P. Brandao, E. Chimara// *Rev. Instituto Adolfo Lutz*. – 2013. – Vol.72(4). – P. 306–311.
549. Tuberculosis, HIV, and poverty: temporal trends in Brazil, the Americas, and worldwide / R. M. Guimarães, A. P. Lobo, E. A. Siqueira et al. // *J. Bras. Pneumol*. – 2012. – Vol.38. – P. 511-517.
550. Tuberculosis: lights and shadows in the current diagnostic landscape / L. Norbis, P. Miotto, R. Alagna, D. M. Cirillo // *New Microbiol*. – 2013. – Vol.36(2). – P. 111-120.
551. Ultrasound for patients in a high HIV/tuberculosis prevalence setting: a needs assessment and review of focused applications for Sub-Saharan Africa / T. Heller, E. A. Mtemang'ombe, M. A. Huson et al. // *Int. J. Infect. Dis*. – 2017. – Vol.56. – P. 229-236.
552. Universal health coverage and the post-2015 agenda / M. Touraine, H. Gröhe, R. G. Coffie et al. // *Lancet*. – 2014. – Vol.384. – P. 1161-1162.

553. Unmasking tuberculosis in the era of antiretroviral treatment / G. Lapadula, A. Soria, A. Bandera et al. // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol.39(5). – P. 1064-1075.
554. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements/ J. W. Ai, Q. L. Ruan, Q. H. Liu, W. H. Zhang // *Emerg. Microbes Infect.* – 2016. – Vol.5. – P. e10.
555. Utility of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test in the Diagnosis of Latent TB in HIV-Positive Patients in a Medium-TB Burden Country / H. Khazraiyan, Z. A. Liaei, H. E. Koochak et al. // *J. Int. Assoc. Provid. AIDS Care.* – 2016. – Vol.15(2). – P.101-106.
556. Utility of second generation line probe assay (Hain MTBDRplus) directly on 2-month sputa specimens to monitor tuberculosis treatment response / N. Rockwood, J. Wojno, Y. Ghebrekristos et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 2017. – Vol.55(5). – P. 1508-1515.
557. Validating a scoring system for the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in HIV-infected adults / I. Coimbra, M. Maruza, M. de F. Albuquerque et al. // *PLoS One.* – 2014. – Vol.9(4). – P. e95828.
558. Value of urine lipoarabinomannan grade and second test for optimizing clinic-based screening for HIV-associated pulmonary tuberculosis / P. K. Drain, E. Losina, S. M. Coleman et al. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2015. – Vol. 68. – P. 274–280.
559. Vidal, J. S. Rifampentine for latent tuberculosis infection treatment in the general population and human immunodeficiency virus-positive patients: summary of evidence / J. S. Vidal, M. T. Silva, M. N. Sanchez // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* – 2015. – Vol.48(5). – P. 507-513.
560. Vitamin A and D deficiencies associated with incident tuberculosis in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in multinational case-cohort study / M. W. Tenforde, A. Yadav, D. W. Dowdy et al. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2017. – Vol.75(3). – P. 71-79.
561. Vittor, A. Y. Improving the diagnosis of tuberculosis: From QuantiFERON to new techniques to diagnose tuberculosis infections / A. Y. Vittor, J. M. Garland, D. Schlossberg // *Curr. HIV/AIDS Rep.* – 2011. – Vol.8(3). – P. 153-163.

562. Vittor, A. Y. Molecular Diagnosis of TB in the HIV Positive Population / A. Y. Vittor, J. M. Garland, R. H. Gilman // *Ann. Glob. Health.* – 2014. – Vol.80(6). – P. 476-485.
563. Ware, J. E. jr. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey / J. E. jr. Ware, C. Sherbourne // *Med. Care.* – 1992. – Vol.30. – P. 473–483.
564. What factors may influence epidemiological situation of tuberculosis in Poland and in the world? / E. Rowinska-Zakrzewska, M. Korzeniewska-Kosela, E. Augustynowicz-Kopec, M. Szturmowicz// *Pneumonol Alergol. Pol.* – 2016. – Vol.84(2). – P. 126-133.
565. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment: Module 1: prevention [Internet]. Geneva: World Health Organization. – 2020.
566. WHO. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system: policy update. Geneva: World Health Organization. – 2013.
567. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2013. Available at: http://www.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf?ua=1 accessed 21.10.2021.
568. WHO. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis Surveillance and Monitoring in Europe. Geneva: 2013. – 2013.
569. WHO. Global consultation on research for TB elimination. 2014. Available at:http://www.who.int/tb/features_archive/researchforTBelimination_meeting/en/ accessed 21.10.2021.
570. WHO. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva: World Health Organization; 2010.
571. WHO. Global tuberculosis report 2015. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1 accessed 21.10.2021.

572. WHO. Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization. – 2013.
573. WHO. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 4th ed. 2010. Available at: http://www.who.int/tb/publications/tb_treatmentguidelines/en/ accessed 21.10.2021.
574. WHO. Tuberculosis fact sheet No 104. 2015. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/> accessed 21.10.2021.
575. WHO. WHO policy on TB/HIV collaborative activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. – 2012. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44789/1/9789241503006_eng.pdf?ua=1&ua=1 accessed 21.10.2021.
576. World TB Day 2014: finding the missing 3 million / N. Herbert, A. George, Baroness Masham of I. et al. // *Lancet*. – 2014. – Vol.383. – P. 1016-1018.
577. Xpert MTB/RIF - why the lack of morbidity and mortality impact in intervention trials? / A. F. Auld, K. L. Fielding, A. Gupta-Wright, S. D. Lawn // *Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2016. – Vol.110(8). – P. 432-444.
578. Xpert MTB/RIF and Xpert Ultra assays for screening for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults, irrespective of signs or symptoms / A. E. Shapiro, J. M. Ross, M. Yao et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2021. – Vol.3(3). - CD013694.
579. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and metaanalysis / C. M. Denkinger, S. G. Schumacher, C. C. Boehme et al. // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol.44. – P. 435–446.
580. Yield, Efficiency, and Costs of Mass Screening Algorithms for Tuberculosis in Brazilian Prisons / A.D.S. Santos, R. D. de Oliveira, E. F. Lemos et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2021. – Vol.72(5). – P. 771-777.
581. Zar, H. J. Advances in tuberculosis 2011-2012 / H. J. Zar, Z. F. Udhwadia // *Thorax*. – 2013. – Vol.68(3). – P. 283-287.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 - Показатели динамики распространённости и прогноз для туберкулеза, ВИЧ-инфекции, туберкулеза с ВИЧ-инфекцией в России и во ФСИН

показатели динамики	АП	САП	ТП (%)	СТП (%)	тенде	прогноз		
						2021 г	2022 г.	2023 г.
ВИЧ-инфекции в РФ	420,5	42,0	204,8	10,1	↑↑↑	667,8	698,9	748,5
ТБ в РФ	-102,0	-10,2	-57,0	-8,0	↓↓↓	66,7	59,7	47,3
ТБ среди больных ВИЧ-инфекцией в РФ	-526,9	-52,7	-10,3	-1,1	↓↓	4517,5	4467,7	4413,0
ВИЧ-инфекция в УИС	4275,7	427,6	60,8	4,7	↑↑	11737,4	12037,1	12553,2
ТБ в УИС	-2356,5	-235,6	-48,9	-6,5	↓↓↓	2228,2	2065,5	1779,4
доля больных ТБ/ВИЧ в УИС (%)	20,9	2,1	147,7	8,5	↑↑↑	37,1	38,5	41,0
ВИЧ/ТБ в РФ	3,0	0,3	16,8	1,6	↑↑	20,9	21,1	21,5
ВИЧ/ТБ в УИС	201,5	20,2	26,8	2,4	↑↑	973,6	987,2	1011,9

Таблица А.2 - Показатели динамики смертности и её прогноз для туберкулеза, ВИЧ-инфекции в России и в ФСИН

показатели динамики	АП	САП	ТП (%)	СТП (%)	тенден	прогноз		
						2021 г	2022г.	2023г.
ВИЧ-инфекция в РФ	10,0	1,0	200,0	10,0	↑↑↑	16,0	16,8	18,0
ТБ в РФ	-11,0	-1,1	-74,2	-11,8	↓↓↓	2,7	1,9	0,6
ВИЧ/ТБ в РФ	-0,8	-0,1	-100,6	-20,2	↓↓↓	0	0	0
ВИЧ/ТБ в РФ**	-362,1	-36,2	-111,7	-25,3	↓↓↓	0	0	0
ТБ+ВИЧ в РФ от умерших от ТБ (%)	-6,6	-0,7	-71,3	-11,1	↓↓↓	2,0	1,4	0,7
ВИЧ-инфекция в УИС	-81,0	-11,6	-43,5	-7,0	↓↓↓	94,9	81,5	72,2
ТБ в УИС	-111,9	-11,2	-111,6	-25,2	↓↓↓	0	0	0

Таблица А.3 - Заболеваемость туберкулезом с ВИЧ-инфекцией по регионам РФ в сравнении с ФСИН

регионы РФ	2015 г		2016 г		2017 г		2018 г		2019 г	
	ФСИН*	РФ**	ФСИН*	РФ**	ФСИН*	РФ**	ФСИН*	РФ**	ФСИН*	РФ**
Самарская область	2243,49	19,23	2545,06	21,7	2439,02	21,4	1901,42	18,7	1553,04	18,6
Кемеровская область	1051,57	32,15	978,32	31,9	864,64	32,7	829,32	36,8	724,64	39,2
Свердловская область	533,24	24,60	407,52	24,5	392,23	21,1	441,42	22,1	550,67	22,0
Тюменская область	493,22	22,47	890,77	21,4	487,21	23,0	293,47	22,4	529,44	23,0
Пермский край	514,16	19,35	507,68	19,8	466,18	21,2	481,60	22,3	503,74	23,3
Удмуртская Республика	298,40	7,78	326,84	7,9	254,35	8,3	288,80	8,9	491,64	8,1
Омская область	467,94	12,79	464,25	14,2	545,54	13,7	674,46	17,7	490,55	17,4
Красноярский край	503,31	12,37	510,09	15,8	336,29	15,0	388,90	15,6	489,43	18,3
Республика Алтай	94,34	4,20	187,27	3,7	325,03	6,9	650,56	6,0	431,50	4,1
Санкт-Петербург и Лен. область	742,22	-	970,23	-	785,60	-	741,42	-	418,76	-
Алтайский край	674,45	23,69	583,18	20,9	470,67	23,8	551,66	25,5	398,60	23,4
Челябинская область	368,61	15,20	594,61	14,6	421,17	14,1	381,39	14,5	392,72	15,2
Республика Башкортостан	256,85	5,18	358,24	5,8	247,70	7,0	450,21	7,4	391,85	9,1
Томская область	622,61	12,09	554,79	10,9	450,17	15,3	478,67	19,4	391,16	22,1
Курганская область	179,74	13,05	228,68	19,8	303,35	17,2	157,36	19,3	376,36	14,8
Московская область	68,28	4,60	149,50	3,6	233,93	4,5	279,85	3,9	329,71	3,3
Нижегородская область	445,98	6,62	476,49	6,7	408,47	8,0	399,01	8,2	314,15	7,9
Иркутская область	559,90	35,01	541,73	33,3	508,38	27,1	403,14	25,4	309,89	24,7
Ханты-Мансийский автономный округ- Югра	1291,45	18,83	2266,29	17,0	1235,52	15,6	400,96	13,6	308,91	12,4
Воронежская область	125,71	0,94	200,80	1,1	325,73	1,6	192,64	1,8	287,19	1,7
Россия	335,44	8,1	346,46	8,4	307,89	8,3	294,92	8,5	268,89	8,4
Волгоградская область	249,24	5,56	149,86	4,6	189,39	15,0	136,83	11,8	245,36	7,8
Магаданская область	98,14	2,04	0,00	3,4	0,00	2,1	107,87	4,9	230,95	1,4
Новосибирская область	490,86	22,54	366,06	24,8	226,90	26,1	205,71	26,6	226,81	28,6
Оренбургская область	509,39	17,97	430,45	18,1	389,14	15,6	343,40	17,2	226,31	16,4
Ульяновская область	330,46	17,70	583,60	26,4	354,83	15,2	460,03	13,7	222,58	13,8

Продолжение таблицы А.3

Мурманская область	216,88	3,53	294,06	4,6	270,60	2,6	215,87	3,6	218,70	3,2
Республика Мордовия	0,00	1,86	189,19	1,7	219,65	3,8	255,40	3,5	206,34	1,5
Владимирская область	280,27	3,35	127,55	3,4	219,96	4,6	327,57	3,0	199,92	4,0
Кировская область	221,73	1,61	169,72	1,4	171,59	0,9	124,67	1,2	196,23	2,2
Ивановская область	385,27	7,64	238,10	8,9	314,02	5,7	143,20	7,0	192,74	5,9
Республика Татарстан (Татарстан)	283,45	5,20	252,44	5,8	196,36	5,9	187,92	6,3	188,28	5,0
Республика Северная Осетия - Алания	78,93	1,56	80,00	1,4	82,24	2,8	3398,06	3,0	181,82	1,6
Тульская область	178,45	6,23	231,61	6,8	144,13	6,2	122,38	6,9	179,51	7,0
Липецкая область	186,89	1,38	104,87	1,6	150,42	1,5	130,91	2,3	174,25	2,4
Орловская область	120,54	1,57	129,77	1,8	135,72	2,0	133,87	2,2	165,29	3,5
Краснодарский край	139,13	8,59	170,91	3,0	79,81	3,3	0,00	4,1	156,97	4,5
Тверская область	153,07	7,71	177,38	8,9	276,08	7,8	195,29	7,4	155,61	5,2
Саратовская область	218,16	5,58	182,27	5,4	178,30	5,8	197,47	6,1	151,57	5,0
Ярославская область	121,31	1,57	123,47	2,5	127,62	1,9	149,57	1,9	140,89	2,5
Приморский край	105,67	9,37	66,26	10,6	56,33	10,1	211,43	11,7	132,01	10,0
Брянская область	81,69	2,52	137,93	2,7	96,15	2,1	34,60	2,7	128,82	2,2
Пензенская область	83,47	2,81	112,50	3,2	125,25	3,1	101,34	4,2	120,42	4,2
Ростовская область	55,33	1,75	33,03	4,8	37,84	2,7	39,06	2,2	113,47	2,7
Смоленская область	183,82	2,60	117,07	3,6	92,06	3,8	47,14	2,6	112,56	3,4
Республика Хакасия	31,60	3,36	0,00	3,4	63,21	4,5	176,37	6,0	108,34	6,7
Республика Коми	228,05	2,67	116,96	3,0	179,95	4,1	123,81	3,4	104,96	4,4
Республика Бурятия	56,51	8,67	39,75	10,1	136,09	7,0	46,64	9,8	97,63	7,7
Тамбовская область	0,00	2,56	47,54	2,3	86,70	2,8	37,20	1,9	92,89	2,0
Хабаровский край	193,71	1,95	293,80	3,8	233,50	2,9	215,96	3,7	89,73	4,8
Костромская область	215,56	2,45	133,87	2,5	246,20	3,1	106,24	3,1	82,83	2,8
Ямало-Ненецкий автономный округ	207,90	5,96	36,14	4,3	115,96	4,3	40,14	5,6	78,22	5,3

Продолжение таблицы А.3

Еврейская автоном. область	75,02	3,59	0,00	3,6	242,52	3,7	77,34	1,2	77,58	1,3
Республика Саха (Якутия)	24,75	1,15	77,24	1,4	56,34	1,0	157,23	1,0	69,40	1,9
Калужская область	37,72	2,08	19,20	1,9	59,08	1,4	238,66	1,8	67,93	1,6
Вологодская область	167,83	1,60	298,17	0,7	176,83	1,2	165,79	0,0	62,04	1,5
Рязанская область	180,59	3,27	265,62	1,8	163,29	2,2	166,45	1,7	59,69	1,9
Сахалинская область	52,99	1,84	146,77	4,5	152,67	3,5	53,65	3,3	57,08	3,7
Кабардино-Балкарская Республика	46,00	0,81	44,92	2,1	137,43	1,7	48,69	2,5	55,34	3,5
Чувашская Республика - Чувашия	107,53	2,75	0,00	1,5	110,96	2,5	116,33	2,0	54,80	2,0
Курская область	40,82	0,89	39,36	1,5	154,77	1,4	41,30	2,1	42,11	1,4
Москва	27,39	2,60	114,48	2,3	174,81	2,1	157,25	2,1	41,53	1,8
Республика Марий Эл	171,62	2,18	150,78	2,3	232,40	3,1	73,21	3,2	40,26	2,8
Новгородская область	151,15	5,02	0,00	4,2	131,62	6,6	0,00	5,3	38,24	5,8
Псковская область	248,76	2,00	158,35	1,7	253,98	1,6	284,09	1,4	30,85	1,8
Амурская область	50,97	1,61	0,00	0,9	0,00	1,9	28,65	2,1	29,81	2,4
Забайкальский край	69,97	4,70	37,64	11,0	53,60	6,2	27,81	7,2	28,95	6,7
Астраханская область	84,85	3,04	147,43	2,4	64,82	1,9	48,66	1,6	27,48	2,1
Архангельская область	76,43	0,88	70,13	0,8	104,33	0,7	44,20	1,0	24,00	1,5
Республика Карелия	0,00	1,90	0,00	2,5	0,00	1,8	0,00	1,6	0,00	1,5
Калининградская область	100,10	5,96	131,82	5,2	162,69	5,3	147,62	1,3	0,00	4,2
Белгородская область	0,00	0,52	0,00	1,1	62,03	0,9	0,00	1,5	0,00	1,0
Республика Адыгея (Адыгея)	86,69	2,22	0,00	2,7	0,00	2,4	0,00	2,0	0,00	4,1
Республика Калмыкия	260,42	1,07	90,74	0,7	79,37	0,7	0,00	1,8	0,00	1,1
Республика Крым и г. Севастополь	0,00	11,10	178,70	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-
Республика Дагестан	0,00	1,20	0,00	0,7	0,00	0,5	0,00	0,7	0,00	0,4

Продолжение таблицы А.3

Республика Ингушетия	0,00	3,42	0,00	2,5	0,00	4,1	0,00	3,2	0,00	3,6
Карачаево-Черкесская Республика	0,00	0,43	0,00	1,1	0,00	0,9	0,00	2,1	0,00	0,6
Чеченская Республика	0,00	0,94	334,82	0,6	104,82	1,6	0,00	0,6	0,00	0,5
Ставропольский край	41,20	1,43	0,00	1,2	0,00	1,7	0,00	2,2	0,00	3,0
Республика Тыва	0,00	0,64	0,00	0,6	0,00	0,3	0,00	0,6	0,00	0,0
Камчатский край	0,00	1,26	0,00	2,2	0,00	4,4	0,00	2,9	0,00	2,5
Санкт-Петербург	-	4,32	-	5,0	-	4,7	-	4,6	-	4,5
Ленинградская обл.	-	16,71	-	14,3	-	11,3	-	8,8	-	7,3
Г. Севастополь	-	-	-	8,8	-	6,5	-	5,5	-	7,2
Республика Крым	-	-	-	12,4	-	12,4	-	12,1	-	11,6
Чукотский АО	-	2,0	-	6,0	-	10,1	-	10,1	-	10,0
Коэффициент корреляции рангов Спирмена (ρ) (95% ДИ)	0,689 (0,553 - 0,789)		0,621 (0,464 - 0,741)		0,677 (0,536 - 0,781)		0,605 (0,444 - 0,729)		0,691 (0,554 - 0,791)	
P	<0,0001		<0,0001		<0,0001		<0,0001		<0,0001	
Тау Кендалла (95% ДИ)	0,514 (0,348 - 0,614)		0,460 (0,304 - 0,584)		0,500 (0,339 - 0,614)		0,429 (0,294 - 0,541)		0,513 (0,364 - 0,634)	
P	<0,0001		<0,0001		<0,0001		<0,0001		<0,0001	

* - на 100 000 среднесписочной численности, ** - на 100 000 среднегодового населения

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица В.1 - Показатели ОШ и ОР клинических проявлений туберкулеза у больных с ВИЧ(+) в сравнении с ВИЧ(-)

жалобы	ОШ (95% ДИ)	Z-статистика; P	ОР (95% ДИ)	Z-статистика; P	SE (%)	SP (%)
жидкий стул	40,5 (от 2,5 до 664,8)	2,592; 0,010	37,0 (от 2,3 до 600,5)	2,538; 0,011	100,0	38,4
озноб	29,8 (от 1,8 до 492,7)	2,372; 0,018	27,9 (от 1,7 до 455,9)	2,334; 0,020	100	37,8
боли в поясничной области	11,1 (от 0,6 до 191,2)	1,654; 0,098	10,8 (от 0,6 до 184,7)	1,643; 0,100	100,0	36,8
снижение аппетита	10,8 (от 4,3 до 27,2)	5,061; <0,0001	8,7 (от 3,6 до 21,2)	4,784; <0,0001	93,9	41,3
боли в правом подреберье	9,0 (от 3,8 до 21,0)	5,059; <0,0001	7,3 (от 3,2 до 16,4)	4,787; <0,0001	92,8	41,2
острое начало заболевания	4,6 (от 2,2 до 9,5)	4,145; <0,0001	4,0 (от 2,0 до 7,8)	3,992; 0,0001	87,5	39,6
лихорадка	3,0 (от 2,0 до 4,4)	5,434; <0,0001	2,1 (от 1,6 до 2,9)	5,053; <0,0001	79,0	44,4
повышенная сонливость	2,9 (от 0,1 до 59,8)	0,676; 0,499	2,8 (от 0,1 до 58,9)	0,676; 0,499	100	36,3
наличие жалоб	2,4 (от 1,6 до 3,7)	3,944; 0,0001	2,0 (от 1,4 до 2,9)	3,965; 0,0001	32,4	46,6
боли в грудной клетке	1,5 (от 0,9 до 2,4)	1,720; 0,085	1,4 (от 1,0 до 2,0)	1,698; 0,089	71,0	37,9
головные боли	1,9 (от 1,1 до 3,2)	2,364; 0,018	1,7 (от 1,1 до 2,7)	2,323; 0,020	75,3	38,2
кашель с мокротой	2,2 (от 1,5 до 3,1)	4,369; <0,0001	1,4 (от 1,2 до 1,6)	4,060; <0,0001	70,9	47,3
кашель сухой	0,3 (от 0,1 до 0,7)	2,828; 0,005	0,3 (от 0,2 до 0,7)	2,821; 0,005	37,0	34,9
слабость	2,1 (от 1,5 до 3,0)	4,215; <0,0001	1,4 (от 1,2 до 1,7)	3,948; 0,0001	71,6	45,6
одышка	2,6 (от 1,6 до 4,1)	4,113; <0,0001	2,1 (от 1,5 до 3,1)	3,937; 0,0001	78,8	41,0
повышенная потливость	0,6 (от 0,4 до 1,0)	2,205; 0,028	0,7 (от 0,5 до 1,0)	2,228; 0,026	56,0	33,6
похудание	0,9 (от 0,6 до 1,3)	0,663; 0,507	0,9 (от 0,7 до 1,2)	0,666; 0,506	61,4	35,5

Таблица В.2 - Показатели ОШ и ОР данных осмотра больных туберкулезом с ВИЧ(+) в сравнении с ВИЧ(-)

жалобы	ОШ (95% ДИ)	z- статистика; P	ОР (95% ДИ)	z- статистика; P	SE (%)	SP (%)
выраженная степень клинических проявлений	90,3 (от 12,5 до 652,3)	4,463; <0,0001	63,0 (от 8,9 до 447,8)	4,140; <0,0001	99,1	44,9
везикулярное дыхание	0,6(от0,1 до 4,0)	0,569; 0,570	0,6(от0,1 до 4,0)	0,569;0,570	50,0	36,1
жѐсткое везикулярное дыхание	1,8(от0,2 до 12,7)	0,569; 0,570	1,0(от 1,0 до 1,0)	0,534;0,594	63,9	50,0
ослабленное везикулярное	5,9(от 1,4 до 25,7)	2,387; 0,017	5,7(от 1,3 до 24,0)	2,357; 0,018	90,9	37,3
хрипы сухие	5,9(от 1,8 до 19,5)	2,889; 0,004	5,5(от 1,7 до 17,8)	2,836; 0,005	90,6	37,8
хрипы влажные	4,6(от0,6 до 37,2)	1,438; 0,151	4,5(от0,6 до 36,0)	1,431;0,152	88,9	36,6
клинические проявления микоза	90,0(от 49,0 до 165,4)	14,493; <0,0001	4,9(от 3,7 до 6,5)	11,195; <0,0001	89,7	91,2
лимфаденопат ия	419,9(от 26,0 до 6786,8)	4,254; <0,0001	208,7(от 13,1 до 3331,9)	3,779; 0,0002	100	53,4
гепатомегалия	393,1(от 24,3 до 6353,7)	4,208; <0,0001	201,9(от 12,6 до 3223,4)	3,755; 0,0002	100	52,6
спленоомегалия	294,4(от 18,2 до 4760,5)	4,004; 0,0001	172,3(от 10,8 до 2753,1)	3,642; 0,0003	100	49,3

Таблица В.3 - Признаки (n=30) для предсказательной модели (качественные показатели)

переменная	Площадь под кривой ROC (AUC)± Se	95% ДИ	z-статистика, P (площадь = 0,5)	SE и SP
клинические проявления микоза	0,881±0,015	от 0,851 до 0,906	25,683, <0,0001	95,6 и 80,6
лимфаденопатия	0,752±0,013	от 0,714 до 0,787	19,184, <0,0001	50,4 и 100,0
гепатомегалия	0,744±0,013	от 0,706 до 0,779	18,560, <0,0001	48,8 и 100,00
спленомегалия	0,708±0,013	от 0,669 до 0,745	16,057, <0,0001	41,6 и 100,0
контакт с больным туберкулезом в анамнезе	0,651±0,020	от 0,611 до 0,691	7,613, <0,0001	54,6 и 75,7
выраженные клинические проявления	0,650±0,012	от 0,610 до 0,690	12,185, <0,0001	30,6 и 99,5
лихорадка	0,616±0,019	от 0,574 до 0,656	6,033, <0,0001	43,5 и 79,6
кашель с мокротой	0,594±0,021	от 0,552 до 0,634	4,390, <0,0001	67,8 и 51,0
снижение аппетита	0,594±0,012	от 0,552 до 0,635	7,819, <0,0001	21,2 и 97,6
слабость	0,592±0,022	от 0,551 до 0,633	4,287, <0,0001	61,2 и 57,3
боли в правом подреберье	0,591±0,012	от 0,550 до 0,632	7,473, <0,0001	21,2 и 97,1
одышка	0,578±0,017	от 0,537 до 0,619	4,588, <0,0001	29,8 и 85,9
наличие любых жалоб при осмотре	0,567±0,017	от 0,526 до 0,609	3,779, 0,0002	86,8 и 26,7
острое начало заболевания	0,565±0,012	от 0,523 до 0,606	5,302, <0,0001	17,4 и 95,6
жидкий стул	0,544±0,007	от 0,502 до 0,586	5,916, <0,0001	8,8 и 100,0
повышенная потливость	0,542±0,019	от 0,500 до 0,583	2,154, 0,031	78,2 и 30,1
головные боли	0,537±0,015	от 0,495 до 0,579	2,554, 0,011	17,6 и 89,8
хрипы сухие	0,533±0,008	от 0,491 до 0,574	3,953, 0,0001	8,0 и 98,5
озноб	0,533±0,007	от 0,491 до 0,575	5,062, <0,0001	6,6 и 100,00
кашель сухой	0,527±0,011	от 0,486 до 0,569	2,611, 0,009	97,3 и 8,3
кожные высыпания	0,526±0,006	от 0,484 до 0,568	4,471, <0,0001	5,2 и 100,0
ослабленное везикулярное дыхание	0,523±0,007	от 0,481 до 0,564	3,287, 0,001	5,5 и 99,0
боли в поясничной области	0,513±0,004	от 0,470 до 0,554	3,034, 0,002	2,5 и 100,0
боли в грудной клетке	0,529±0,016	от 0,487 до 0,571	1,791, 0,073	20,9 и 85,0
чистое везикулярное дыхание	0,502±0,004	от 0,460 до 0,544	0,533, 0,594	99,5 и 1,0
жесткое везикулярное дыхание	0,502±0,004	от 0,460 до 0,544	0,533, 0,594	99,5 и 1,0
родители пациента болели туберкулезом	0,521±0,011	от 0,479 до 0,562	1,883, 0,0597	95,9 и 8,3
похудание	0,512±0,019	от 0,470 до 0,554	0,656, 0,512	77,7 и 24,8
повышенная сонливость	0,503±0,002	от 0,461 до 0,545	1,416, 0,157	0,6 и 100,0
хрипы влажные в лёгких	0,509±0,005	от 0,467 до 0,550	1,885, 0,0594	2,2 и 99,5

Таблица В.4 - Таблица сопряженности для критерия Хосмера — Лемешева для признаков: слабость, кашель с мокротой, клинические проявления микоза, гепатомегалия, лимфаденопатия

	туберкулез выявлен		туберкулез не выявлен		Всего
	наблюдаемое	ожидаемое	наблюдаемое	ожидаемое	
1	60	59,872	0	0,128	60
2	57	56,982	1	1,018	58
3	53	50,962	5	7,038	58
4	50	50,241	16	15,759	66
5	17	22,587	38	32,413	55
6	9	7,439	29	30,561	38
7	8	4,099	44	47,901	52
8	0	1,245	55	53,755	55
9	0	0,498	62	61,502	62
10	0	0,0750	65	64,925	65

В таблице В4 представлена классификация случаев по критерию Хосмера-Лемешева, в которой на основе расчётного значения вероятностей зависимой переменной рассчитывают децили, которые разделяют значение вероятности выявления туберкулеза на 10 групп. Затем мы заполняем таблицу связанности, строки которой задают группы децилей риска, а столбцы – зависимую бинарную переменную - «выявление туберкулеза».

Таблица В.5 - V-коэффициенты Крамера для связи между факторами риска для признаков: слабость, кашель с мокротой, клинические проявления микоза, гепатомегалия, лимфаденопатия [14]

Сопряжение факторов	критерий V Крамера (DF=362)	
	P (двустороннее)	Сила взаимосвязи
слабость и кашель с мокротой	0,338; 1	Средняя
слабость и клинические проявления микоза	0,332; 1	Средняя
слабость и гепатомегалия	0,436; 1	Относительно сильная
слабость и лимфаденопатия	0,420; 1	Относительно сильная
кашель с мокротой и клинические проявления микоза	0,294; 1	Средняя
кашель с мокротой и гепатомегалия	0,426; 1	Относительно сильная
кашель с мокротой и лимфаденопатия	0,417; 1	Относительно сильная
клинические проявления микоза и гепатомегалия	0,376; 1	Средняя
клинические проявления микоза и лимфаденопатия	0,361; 1	Средняя
гепатомегалия и лимфаденопатия	0,456; 1	Относительно сильная

Таблица В.6 - Вероятность наличия туберкулеза при сочетании с ВИЧ-инфекцией [14]

	Сочетание симптомов	вероятность
симптомы и сочетание симптомов маловероятные при наличии туберкулеза	отсутствие данных симптомов	0,20%
	лимфаденопатия	1,30%
	слабость	1,50%
	кашель с мокротой	2,00%
	гепатомегалия	2,70%
	слабость + лимфаденопатия	8,10%
	кашель с мокротой + лимфаденопатия	10,70%
	слабость + кашель с мокротой	12,20%
	гепатомегалия + лимфаденопатия	14,20%
	микоз	14,60%
	слабость + гепатомегалия	16,20%
	кашель с мокротой + гепатомегалия	20,70%
	слабость + кашель с мокротой + лимфаденопатия	45,40%
сочетание симптомов вероятные при наличии туберкулеза	микоз + лимфаденопатия	50,50%
	слабость + гепатомегалия + лимфаденопатия	53,50%
	слабость + микоз	54,30%
	кашель с мокротой + микоз	61,70%
	слабость + кашель с мокротой + гепатомегалия	64,40%
	микоз + гепатомегалия	69,00%
	слабость + микоз + лимфаденопатия	87,60%
	кашель с мокротой + микоз + лимфаденопатия	90,60%
	слабость + кашель с мокротой + микоз	91,80%
	микоз + гепатомегалия + лимфаденопатия	93,00%
	слабость + микоз + гепатомегалия	93,90%
	кашель с мокротой + микоз + гепатомегалия	95,40%
	слабость + кашель с мокротой + микоз + лимфаденопатия	98,50%
	слабость + микоз + гепатомегалия + лимфаденопатия	98,90%
	кашель с мокротой + микоз + гепатомегалия + лимфаденопатия	99,20%
слабость + кашель с мокротой + микоз + гепатомегалия	99,30%	
слабость + кашель с мокротой + микоз + гепатомегалия + лимфаденопатия	99,90%	

Алгоритм выявления туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов в ИУ ФСИН:

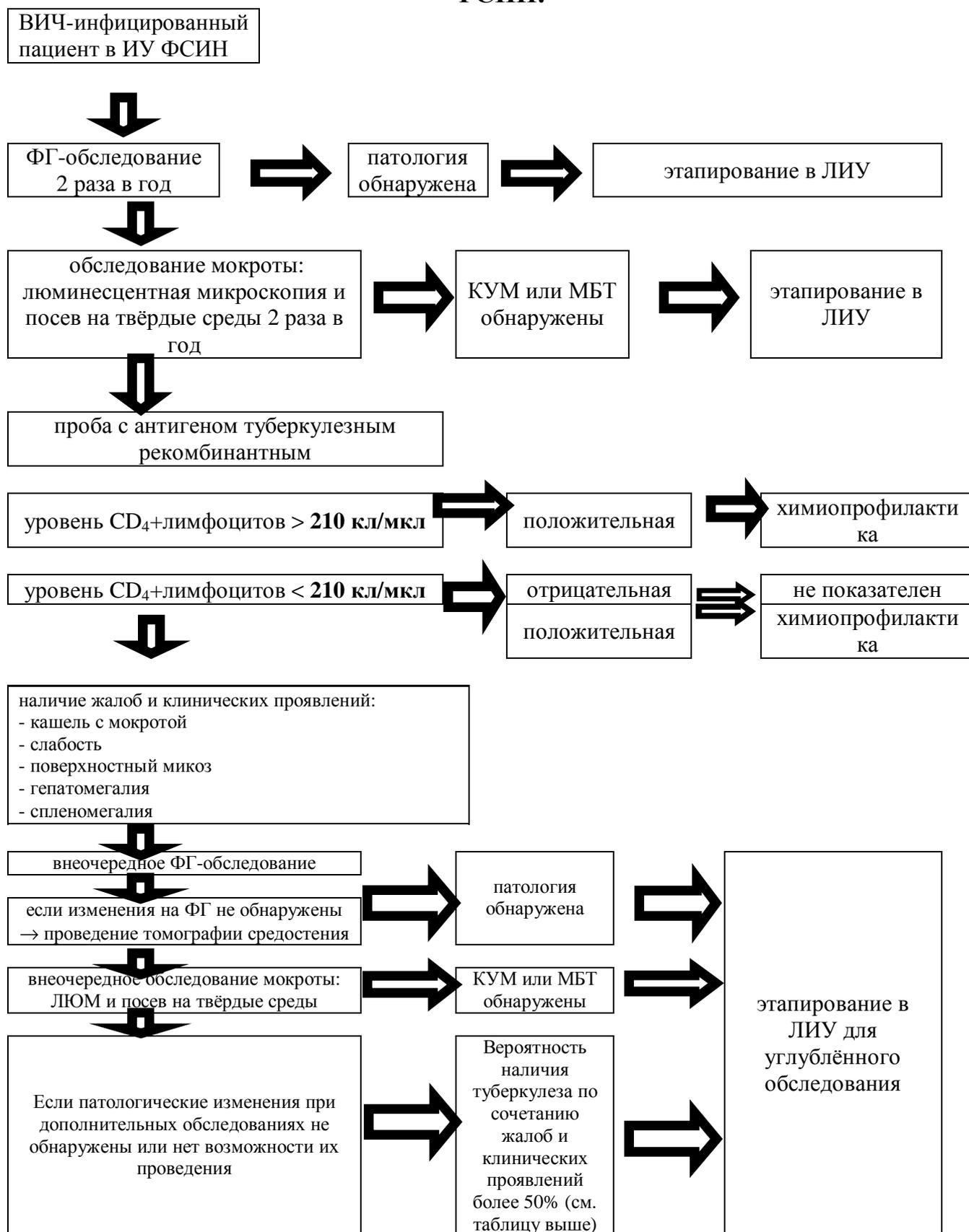


Таблица В.7 - Признаки, имеющие наибольший вес в предсказательной модели

переменная	Площадь под кривой ROC (AUC)± Se	95% ДИ	z-статистика, P (площадь = 0,5)	SE	SP
возраст	0,666±0,061	от 0,554 до 0,767	2,727, 0,006	60,98	75,61
уровень гемоглобина (г/л)	0,633±0,062	от 0,519 до 0,737	2,132, 0,033	43,90	82,93
лимфоциты (%)	0,626±0,064	от 0,510 до 0,732	1,972, 0,049	87,18	42,50
CD ₄ ⁺ лимфоциты	0,694±0,06	от 0,581 до 0,793	3,250, 0,001	56,41	80,49
лимфаденопатия	0,610±0,052	от 0,496 до 0,716	2,110, 0,035	46,34	75,61
моноциты	0,681±0,059	от 0,569 до 0,781	3,089, 0,002	78,05	50,00
употребление наркотиков	0,598±0,048	от 0,483 до 0,704	2,019, 0,044	36,59	82,93
слабость	0,622±0,046	от 0,508 до 0,727	2,649, 0,008	87,80	36,59
длительность туберкулеза	0,731±0,113	от 0,496 до 0,899	2,057, 0,040	55,56	83,33
соотношение CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	0,702±0,060	от 0,589 до 0,800	3,378, 0,001	82,05	52,50
CD ₄ ⁺ лимфоциты (%)	0,694±0,060	от 0,581 до 0,793	3,250, 0,001	56,41	80,49

Таблица В.8 - Данные ROC-анализа: коэффициенты и среднеквадратические ошибки для ПЦР ДНК МБТ(+), люминесцентной микроскопии, ЛУ к R по посеву и ЛУ к R по ПЦР ДНК МБТ

подгруппы		Площадь под кривой ROC (AUC)± Se	95 % ДИ	z-статистика, P	SE	SP
1-я (n=80)	ЛЮМ(+) и посев МБТ(+)	0,814±0,0377	0,711-0,892	8,341, < 0,0001	66,67	96,15
	ПЦР ДНК МБТ(+) и посев МБТ(+)	0,740±0,0393	0,630-0,832	6,102, < 0,0001	51,85	96,15
	ЛУ к R по посеву и по ПЦР ДНК МБТ	0,792±0,0618	0,659-0,890	4,723, < 0,0001	66,67	91,67
2-я (n=63)	ЛЮМ(+) и посев МБТ(+)	0,946±0,023	0,858-0,987	19,209, < 0,0001	89,13	100,00
	ПЦР ДНК МБТ(+) МБТ и посев МБТ(+)	0,960±0,031	0,877-0,993	14,661, < 0,0001	97,83	94,12
	ЛУ к R по посеву и по ПЦР ДНК МБТ	1,000±0,000	0,943-1,000	-, < 0,0001	100,00	100,00
3-я (n=80)	ЛЮМ(+) и посев МБТ(+)	0,669±0,0449	0,555-0,771	3,770, 0,0002	38,24	95,65
	ПЦР ДНК МБТ(+) МБТ и посев МБТ(+)	0,666±0,0491	0,552-0,768	3,389, 0,0007	44,12	89,13
	ЛУ к R по посеву и по ПЦР ДНК МБТ	0,742±0,122	0,478-0,919	1,991, 0,0465	66,67	81,82

ПРИЛОЖЕНИЕ С

Таблица С.1 - Распределение больных по частоте и характеру бронхолегочных проявлений заболевания

группы %, (абс.)		Клинические симптомы заболевания							
		кашель		мокрота			одышка	хрипы	
		сухой	влажный	слизистая	слизисто- гнойная	гнойная		сухие	влажные
подгруппы 1-й группы	1.1 (n=62)	3,2% (2)	79,0% (49)	46,8% (29)	22,6% (14)	9,7% (6)	64,5% (40)	21,0% (13)	4,8% (3)
	1.2 (n=50)	6% (3)	76% (38)	60% (30)	12% (6)	4% (2)	34% (17)	4% (2)	2% (1)
	1.3 (n=56)	5,4% (3)	67,9% (38)	42,9% (24)	16,1% (9)	8,9% (5)	25% (14)	7,1% (4)	5,4% (3)
	1.4 (n=63)	1,6% (1)	60,3% (38)	44,4% (28)	14,3% (9)	1,6% (1)	15,9% (10)	1,6% (1)	-
	1.5 (n=71)	1,4% (1)	66,2% (47)	45,1% (32)	16,9% (12)	4,2% (3)	18,3% (13)	2,8% (2)	-
χ^2 ; p для DF=4		3,25; 0,5168	6,601; 0,159	4,032; 0,402	2,631; 0,621	5,511; 0,239	45,69; <0,001	23,11; <0,001	7,227; 0,124
подгруппы 1-й группы	1а (n=262)	3,1% (8)	62,2% (163)	43,5% (114)	14,1% (37)	4,6% (12)	28,6% (75)	6,5% (17)	1,5% (4)
	1б (n=65)	1,5% (1)	84,6% (55)	60% (39)	15,4% (10)	9,2% (6)	36,9% (24)	10,8% (7)	4,6% (3)
	1в (n=36)	2,8% (1)	77,8% (28)	41,7% (15)	27,8% (10)	8,3% (3)	25% (9)	13,9% (5)	2,8% (1)
χ^2 ; p для DF=2		0,446; 0,800	13,8; 0,001	6,037; 0,049	4,465; 0,107	2,543; 0,2805	2,147; 0,342	3,191; 0,203	2,366; 0,306
1-я (n=363)		2,8% (10)	67,8% (246)	46,3% (168)	15,7% (57)	5,8% (21)	29,8% (108)	8,0% (29)	2,2% (8)
2-я (n=67)		4,5% (3)	58,2% (39)	34,3% (23)	22,4% (15)	1,5% (1)	61,2% (41)	16,4% (11)	4,5% (3)
3-я (n=206)		8,3% (17)	49,0% (101)	37,4% (77)	6,3% (13)	5,3% (11)	14,1% (29)	1,5% (3)	0,5% (1)
χ^2 ; p для DF=2		8,847; 0,012	19,54; <0,001	6,145; 0,046	15,28; <0,001	2,133; 0,344	56,99; <0,001	19,98; <0,001	4,812; 0,090

Таблица С.2 - Распределение больных в наблюдаемых группах по характеру гемограммы (качественные показатели)

показатели гемограммы		подгруппы 1-й группы %, (абс.)					χ^2 ; р для DF=4	1-я (n=363) %, (абс.)	2-я (n=67) %, (абс.)	3-я (n=206) %, (абс.)	χ^2 ; р для DF=2
		1.1 (n=62)	1.2 (n=50)	1.3 (n=56)	1.4 (n=63)	1.5 (n=71)					
лейкоциты	до $4 \cdot 10^9$ /л	17,7% (11)	20% (10)	12,5% (7)	7,9% (5)	8,5% (6)	6,171; 0,187	11,0% (40)	32,8% (22)	1,0% (2)	57,58; <0,001
	$4-8,9 \cdot 10^9$ /л	71,0% (44)	74% (37)	75% (42)	84,1% (53)	81,7% (58)	4,368; 0,358	80,2% (291)	55,2% (37)	83,0% (171)	24,55; <0,001
	$9-11,9 \cdot 10^9$ /л	8,1% (5)	6% (3)	12,5% (7)	3,2% (2)	7,0% (5)	4,015; 0,404	6,9% (25)	7,5% (5)	10,7% (22)	2,569; 0,277
	$12 \cdot 10^9$ /л и >	3,2% (2)	-	-	4,8% (3)	2,8% (2)	4,481; 0,345	1,9% (7)	4,5% (3)	5,3% (11)	5,114; 0,078
метамиелоциты (юные) (>1%)		4,8% (3)	2% (1)	1,8% (1)	-	-	6,156; 0,188	1,4% (5)	-	-	-
палочкоядерный нейтрофиллез (>6%)		80,6% (50)	46% (23)	46,4% (26)	31,7% (20)	26,8% (19)	45,73; <0,001	43,3% (157)	37,3% (25)	33,5% (69)	5,381; 0,068
лимфоцитопения (<19%)		41,9% (26)	26% (13)	10,7% (6)	7,9% (5)	4,2% (3)	42,49; <0,001	15,7% (57)	32,8% (22)	10,2% (21)	19,56; <0,001
моноцитоз (>11%)		17,7% (11)	14% (7)	17,9% (10)	19,0% (12)	14,1% (10)	0,9652; 0,915	15,7% (57)	9,0% (6)	18,4% (38)	3,429; 0,18
плазмцитозитоз		4,8% (3)	2% (1)	1,8% (1)	4,8% (3)	5,6% (4)	1,95; 0,745	4,1% (15)	-	1,5% (3)	5,603; 0,061
СОЭ (мм/час)	<10	1,6% (1)	6% (3)	14,3% (8)	28,6% (18)	28,2% (20)	27,78; <0,001	21,2% (77)	17,9% (12)	28,2% (58)	4,706; 0,095
	10-19	12,9% (8)	20% (10)	21,4% (12)	30,2% (19)	35,2% (25)	10,83; 0,028	24,0% (87)	23,9% (16)	27,7% (57)	1,022; 0,599
	20-29	9,7% (6)	18% (9)	14,3% (8)	6,3% (4)	22,5% (16)	8,849; 0,065	14,6% (53)	23,9% (16)	16,5% (34)	3,61; 0,164
	30-49	32,3% (20)	26% (13)	28,6% (16)	30,2% (19)	12,7% (9)	8,642; 0,071	22,9% (83)	17,9% (12)	24,3% (50)	1,164; 0,559
	≥ 50	43,5% (27)	30% (15)	21,4% (12)	4,8% (3)	1,4% (1)	50,57; <0,001	17,4% (63)	16,4% (11)	3,4% (7)	23,95; 0,000
моноцитопения (<3%)		6,5% (4)	8% (4)	7,1% (4)	6,3% (4)	2,8% (2)	1,806; 0,771	5,8% (21)	1,5% (1)	1,9% (4)	6,238; 0,044
лимфоцитоз (>37%)		12,9% (8)	28% (14)	32,1% (18)	42,9% (27)	46,5% (33)	20,48; <0,001	36,4% (132)	14,9% (10)	21,8% (45)	20,91; 0,000
базофилез (>1%)		1,6% (1)	2% (1)	1,8% (1)	6,3% (4)	9,9% (7)	7,896; 0,095	5,2% (19)	9,0% (6)	3,4% (7)	3,34; 0,188
Hb (<120 г/л)		53,2% (33)	36% (18)	14,3% (8)	9,5% (6)	5,6% (4)	57,97; <0,001	21,8% (79)	46,3% (31)	8,3% (17)	47,42; <0,001

Таблица С.3 - Распределение больных в наблюдаемых группах по характеру гемограммы (количественные показатели)

показатели гемограммы	подгруппы больных 1-й группы					H (для DF=4); p	1 группа (n=363) Me; LQ-UQ	2 группа (n=67) Me; LQ-UQ	3 группа (n=206) Me; LQ-UQ	H (для DF=2); p	отличается (P<0,05) от группы №
	1.1 (n=62) Me (Min, LQ-UQ, Max)	1.2 (n=50) Me (Min, LQ-UQ, Max)	1.3 (n=56) Me (Min, LQ-UQ, Max)	1.4 (n=63) Me (Min, LQ-UQ, Max)	1.5 (n=71) Me (Min, LQ-UQ, Max)						
гемоглобин (г/л)	117 (65, 101-138, 171)	127,5 (75, 108-143, 155)	141 (96, 124-147, 158)	140 (100, 131-147, 172)	147 (100, 139-153, 165)	69,5997; <0,001	138 (65, 122-148-172)	121 (56, 103-140, 167)	142 (102, 132-151, 166)	44,7076; <0,001	1 от 2 и 3, 2 от 1 и 3, 3 от 1 и 2
эритроциты ($\cdot 10^{12}/л$)	4,0 (2,4, 3,55-4,32, 5,61)	4,19 (2,34, 3,49-4,6, 5,38)	4,53 (2,94, 4,16-4,85, 5,11)	4,48 (3,56, 4,23-4,79, 5,85)	4,65 (3,58, 4,4-4,87, 5,32)	61,2796; <0,001	4,42 (2,34, 4,0-4,74, 5,85)	3,9 (1,78, 3,31-4,5, 5,1)	4,55 (3,42, 4,28-4,74, 5,6)	38,3911; <0,001	1 от 2 и 3, 2 от 1 и 3, 3 от 1 и 2
лейкоциты ($\cdot 10^9/л$)	5,0 (1,6, 4,0-6,2, 16,7)	5,0 (2,2, 4,2-6,6, 9,8)	5,5 (3,2, 4,5-7,2, 11,8)	5,4 (3,4, 4,4-6,8, 14,6)	6,0 (2,2, 4,9-7,7, 18,6)	11,2196; 0,024	5,4 (1,6, 4,2-6,8, 18,6)	5,2 (1,7, 3,7-7,3, 14,4)	6,6 (3,8, 5,2-8,2, 15,0)	40,6482; <0,001	1 от 3, 2 от 3, 3 от 1 и 2
базофилы (%)	1 (1, 1-1, 2)	1 (1, 1-1, 3)	1 (1, 1-1, 6)	1 (1, 1-2, 11)	1 (1, 1-2, 3)	0,6120; 0,904	1 (1, 1-2, 11)	1 (1, 1-2, 4)	1 (1, 1-1, 6)	1,9022; 0,180	-
палочкоядерные нейтрофилы (%)	11 (1, 7-20, 50)	6 (1, 4-16, 46)	6 (1, 2-10, 37)	5 (1, 2-8, 28)	4 (1, 2-7, 20)	47,3399; <0,001	6 (1, 3-10, 50)	4 (1, 2-9, 58)	4 (1, 2-8, 36)	14,4497; 0,001	1 от 3, 3 от 1
сегментоядерные нейтрофилы (%)	51 (17, 43-61, 83)	46 (18, 39-59, 71)	45 (14, 34-56, 86)	48 (21, 39-56, 79)	46 (6, 39-53, 65)	7,1515; 0,127	48 (6, 39-56, 86)	60 (31, 51-66, 88)	54 (21, 47-61, 77)	66,2382; <0,001	1 от 2 и 3, 2 от 1 и 3, 3 от 1 и 2
лимфоциты (%)	21 (3, 12-30, 60)	29 (5, 17-39, 61)	32 (2, 25-40, 62)	36 (6, 29-40, 57)	36 (13, 32-44, 72)	49,4049; <0,001	34 (2, 25-41, 72)	24 (4, 13-31, 59)	29 (8, 23-35, 57)	32,3953; <0,001	1 от 2 и 3, 2 от 1 и 3, 3 от 1 и 2
эозинофилы (%)	2 (1, 1-8, 16)	4 (1, 2-6, 21)	3 (1, 2-6, 19)	3 (1, 2-4, 9)	3 (1, 2-5, 14)	3,6285; 0,44	3 (1, 2-5, 15)	3 (1, 2-5, 17)	3 (1, 2-4, 15)	0,4574; 0,79	-
моноциты (%)	7 (2, 5-9, 18)	8 (1, 6-10, 16)	8 (1, 6-11, 17)	7 (2, 6-10, 16)	7 (1, 5-10, 21)	4,0731; 0,391	7 (1, 5-10, 21)	7 (2, 5-9, 21)	7 (2, 5-10, 19)	0,7096; 0,699	-
СОЭ (мм/час)	42 (7, 30-60, 73)	33 (5, 19-51, 78)	29 (2, 12-45, 64)	16 (2, 8-33, 62)	16 (3, 8-22, 59)	67,4903; <0,001	22 (2, 10-41, 78)	22 (1, 11-38, 80)	17 (2, 8-30, 62)	11,2672; 0,004	1 от 3, 2 от 3, 3 от 1 и 2

Таблица С.4 - Распределение больных в наблюдаемых группах и подгруппах по показателям иммунограммы

показатели иммунограммы	подгруппы 1-й группы					H (для DF=4); p	1-я (n=363) Me; LQ-UQ	2-я (n=67) Me; LQ-UQ	H (для DF=1); p
	1.1 (n=62) Me (Min, LQ-UQ, Max)	1.2 (n=50) Me (Min, LQ-UQ, Max)	1.3 (n=56) Me (Min, LQ-UQ, Max)	1.4 (n=63) Me (Min, LQ-UQ, Max)	1.5 (n=71) Me (Min, LQ-UQ, Max)				
уровень CD3 ⁺ лимфоцитов (кл/мкл)	533 (15, 361-917, 2460)	931 (25, 687-1309, 2500)	1499 (551, 1047-1919, 3500)	1534 (549, 1198-2183, 3790)	2163 (828, 1806-2668, 4334)	138,991; <0,001	1420 (15, 860-2064, 4334)	980 (132, 576-1353, 2380)	16,129; <0,001
уровень CD4 ⁺ лимфоцитов (кл/мкл)	50 (2, 30-70, 98)	143 (100, 130-167, 191)	270 (200, 227-313, 347)	400 (350, 370-453, 499)	666 (500, 567-789, 1590)	288,470; <0,001	303 (2, 130-484, 1590)	278 (12, 140-477, 970)	0,005; 0,946
уровень CD4 ⁺ лимфоцитов (%)	6 (0,4, 3-10, 21)	13 (4, 9-17, 44)	17 (5, 12-21, 34)	23 (2,4, 18-28, 41)	29 (14, 25-33, 55)	179,774; <0,001	18 (0,4, 10-26, 55)	21,5 (0,3, 12-30, 44)	2,242; 0,134
уровень CD8 ⁺ лимфоцитов (кл/мкл)	417 (8, 300-790, 1824)	781 (120, 540-1325, 2300)	1164 (345, 633-1620, 3000)	1075 (360, 747-1693, 3230)	1378 (350, 1100-1830, 3628)	73,6351; <0,001	1030 (8, 588-1500, 3628)	800 (199, 629-1237, 2014)	3,778; 0,052
соотношение CD4 ⁺ /CD8 ⁺ лимфоцитов	0,11 (0,01, 0,06-0,2, 2,5)	0,175 (0,07, 0,14-0,29, 0,94)	0,245 (0,08, 0,17-0,4, 0,65)	0,39 (0,12, 0,273-0,623, 1,03)	0,515 (0,18, 0,39-0,72, 2,7)	113,604; <0,001	0,3 (0,01, 0,17-0,49, 2,7)	0,4 (0,05, 0,165-0,593, 1,37)	1,062; 0,303
ЛТИ	9,2 (1,9, 5,1-12,8, 53,0)	5,4 (2,7, 4,1-6,8, 20,0)	3,9 (1,9, 3,0-5,6, 16,0)	3,8 (2,2, 3,0-4,8, 9,1)	3,0 (0,5, 2,6-4,0, 6,5)	81,453; <0,001	4,1 (0,47, 3,0-6,2, 53,0)	3,9 (1,3, 3,3-5,7, 23,0)	0,190; 0,662
Уровень РНК ВИЧ (копий в мкл)	309 992 (0, 50245-681500, 21 747 862)	103 162 (0, 2665-594883, 7414748)	15 000 (0, 1866-181833, 2302821)	62 252 (0, 2929-207005, 1100000)	11200 (0, 3982-63250, 888873)	20,3484; <0,001	56 000 (0, 3 418-295 596, 21 747 862)	96 400 (0, 10 440-183 545, 9 300 000)	0,748; 0,387

Таблица С.5 - Распределение больных по МЛУ МБТ к О и Р ПТП

Число больных с МЛУ МБТ %, (абс.)	подгруппы 1-й группы					χ^2 ; p для DF=4	1-я 65,3% (156)	2-я 70,2% (33)	3-я 57,8% (119)	χ^2 ; p для DF=2
	1.1 66,7% (34)	1.2 57,1% (24)	1.3 70,7% (29)	1.4 59,0% (23)	1.5 70,5% (31)					
с МЛУ МБТ %, (абс.)	64,7% (22)	62,5% (15)	65,5% (19)	60,9% (14)	67,7% (21)	0,330; 0,988	60,9% (95)	81,8% (27)	51,3% (61)	10,29; 0,006
+ E, Eth	4,5% (1)	-	-	-	-	-	1,1% (1)	-	1,6% (1)	0,1692; 0,340
+ E, S, Eth	18,2% (4)	33,3% (5)	21,1% (4)	7,1% (1)	38,1% (8)	5,54; 0,265	23,2% (22)	7,4% (2)	16,4% (10)	3,737; 0,154
+ E, S, Eth, OfI	4,5% (1)	6,7% (1)	-	7,1% (1)	-	2,55; 0,171	3,2% (3)	3,7% (1)	-	2,074; 0,355
+ E, S, K	9,1% (2)	-	15,8% (3)	-	-	7,333; 0,119	5,3% (5)	11,1% (3)	6,6% (4)	1,173; 0,556
+ E, S, K, Cap	4,5% (1)	6,7% (1)	-	-	4,8% (1)	1,908; 0,753	3,2% (3)	3,7% (1)	-	2,074; 0,355
+ E, S, K, Cap, Cs	4,5% (1)	-	-	-	-	-	1,1% (1)	-	-	-
+ E, S, K, Cap, Eth	-	-	-	7,1% (1)	-	-	1,1% (1)	3,7% (1)	3,3% (2)	1,202; 0,548
+ E, S, K, Cap, Pas	-	-	5,3% (1)	-	-	-	1,1% (1)	-	-	-
+ E, S, K, Cap, Z	-	-	-	-	-	-	-	3,7% (1)	-	-
+ E, S, K, Eth	9,1% (2)	-	10,5% (2)	14,3% (2)	14,3% (3)	2,43; 0,657	10,5% (10)	3,7% (1)	4,9% (3)	2,352; 0,309
+ E, K, Eth	-	-	-	-	-	-	-	-	3,3% (2)	-
+E, S, K, Z	-	-	-	-	-	-	-	3,7% (1)	-	-
+ E, S, K, Pas, Cs, Eth	-	-	-	-	4,8% (1)	-	1,1% (1)	-	-	-
+ E, S, K, Pas	-	-	-	-	-	-	-	-	1,6% (1)	-
+ E, S, K, Pas, Eth	4,5% (1)	-	-	7,1% (1)	-	3,393; 0,494	2,1% (2)	-	-	-
+ E, S, Cap	-	-	-	-	-	-	-	-	1,6% (1)	-
+ E, S, OfI	-	-	-	7,1% (1)	-	-	1,1% (1)	-	-	-
+ E, S, Pas	-	-	-	-	-	-	-	-	1,6% (1)	-
+ E, S, Eth	-	-	-	-	-	-	-	-	6,6% (4)	-
+ E, S, Pas, Cs, Eth	-	-	-	7,1% (1)	-	-	1,1% (1)	-	-	-
+ E, S, Pas, Eth	-	6,7% (1)	-	-	-	-	1,1% (1)	-	-	-
+Eth	-	-	-	7,1% (1)	-	-	1,1% (1)	-	-	-
+ K, Eth	-	-	5,3% (1)	-	-	-	1,1% (1)	-	-	-
+ OfI	-	-	10,5% (2)	-	-	-	2,1% (2)	-	-	-
+ S, K	-	-	5,3% (1)	7,1% (1)	-	3,727; 0,444	2,1% (2)	11,1% (3)	1,6% (1)	6,153; 0,046
+ S, K, Cap	-	6,7% (1)	-	-	4,8% (1)	3,272; 0,513	2,1% (2)	-	-	-
+ S, K, Eth	4,5% (1)	-	5,3% (1)	-	4,8% (1)	1,468; 0,832	3,2% (3)	3,7% (1)	-	2,074; 0,355
+ S, Pas	-	-	-	7,1% (1)	-	-	1,1% (1)	-	-	-
+ S, Pas, Eth	-	-	-	-	-	-	-	-	1,6% (1)	-
+ S, Pas, OfI	-	-	-	-	4,8% (1)	-	1,1% (1)	-	-	-
всего МЛУ МБТ к О и Р ПТП	63,6% (14)	60% (9)	78,9% (15)	78,6% (11)	76,2% (16)	2,724; 0,605	69,5% (66)	55,6% (15)	50,8% (31)	5,869; 0,053

Продолжение таблицы С.5

Число больных с ЛУ МБТ %, (абс.)	подгруппы 1-й группы % (абс.)			χ^2 ; p для DF=2
	1а 59,6% (102)	1б 74% (37)	1в 94,4% (17)	
с МЛУ МБТ	58,9% (60)	73,0% (27)	47,1% (8)	3,817; 0,148
+ E, Eth	2,5% (1)	-	-	-
+ E, S, Eth	40% (16)	19,0% (4)	40% (2)	2,829; 0,243
+ E, S, Eth, OfI	-	14,3% (3)	-	-
+ E, S, K	7,5% (3)	9,5% (2)	-	0,524; 0,770
+ E, S, K, Cap	7,5% (3)	-	-	-
+ E, S, K, Cap, Cs	2,5% (1)	-	-	-
+ E, S, K, Cap, Eth	2,5% (1)	-	-	-
+ E, S, K, Cap, Pas	-	4,8% (1)	-	-
+ E, S, K, Eth	15% (6)	14,3% (3)	20% (1)	0,104; 0,949
+ E, S, K, Pas, Cs, Eth	2,5% (1)	-	-	-
+ E, S, K, Pas, Eth	5% (2)	-	-	-
+ E, S, OfI	-	4,8% (1)	-	-
+ E, S, Pas, Cs, Eth	2,5% (1)	-	-	-
+ E, S, Pas, Eth	2,5% (1)	-	-	-
+Eth	-	-	20% (1)	-
+ K, Eth	-	-	20% (1)	-
+ OfI	2,5% (1)	4,8% (1)	-	-
+ S, K	-	9,5% (2)	-	-
+ S, K, Cap	5% (2)	-	-	-
+ S, K, Eth	-	14,3% (3)	-	-
+ S, Pas	-	4,8% (1)	-	-
+ S, Pas, OfI	2,5% (1)	-	-	-
всего МЛУ МБТ к О и Р ПТП	66,7% (40)	77,8% (21)	62,5% (5)	1,284; 0,526

Таблица С.6 – Структура ЛУ МБТ к отдельным ПТП

%, (абс.)	подгруппы больных 1-й группы					χ^2 ; p (DF=4)	подгруппы больных 1-й группы			χ^2 ; p (DF=2)	группы			χ^2 ; p (DF=2(1)) (ТМФ)
	1.1 (n=62)	1.2 (n=50)	1.3 (n=56)	1.4 (n=63)	1.5 (n=71)		1а (n=262)	1б (n=65)	1в (n=36)		1-я (n=363)	2-я (n=67)	3-я (n=206)	
с ЛУ МБТ	66,7% (34)	57,1% (24)	70,7% (29)	59,0% (23)	70,5% (31)	2,991; 0,559	59,6% (102)	74% (37)	94,4% (17)	10,82; 0,004	65,3% (156)	70,2% (33)	57,8% (119)	3,948; 0,139
H	91,2% (31)	83,3% (20)	82,8% (24)	91,3% (21)	93,5% (29)	2,791; 0,593	86,3% (88)	86,5% (32)	70,6% (12)	2,885; 0,236	84,6% (132)	87,9% (29)	81,5% (97)	0,9376; 0,626
R	82,4% (28)	66,7% (16)	75,9% (22)	73,9% (17)	77,4% (24)	1,981; 0,739	70,6% (72)	83,8% (31)	94,1% (16)	5,968; 0,051	76,3% (119)	81,8% (27)	54,6% (65)	17,72; <0,001
E	73,5% (25)	66,7% (16)	51,7% (15)	56,5% (13)	67,7% (21)	4,048; 0,399	66,7% (68)	62,2% (23)	82,4% (14)	2,213; 0,330	67,3% (105)	42,4% (14)	57,1% (68)	8,108; 0,017
S	94,1% (32)	87,5% (21)	72,4% (21)	91,3% (21)	93,5% (29)	8,986; 0,061	87,3% (89)	89,2% (33)	88,2% (15)	0,098; 0,952	87,8% (137)	90,9% (30)	78,2% (93)	5,982; 0,050
K	41,2% (14)	16,7% (4)	37,9% (11)	34,8% (8)	32,3% (10)	4,255; 0,372	31,4% (32)	35,1% (13)	52,9% (9)	3,001; 0,223	34,6% (54)	36,4% (12)	12,6% (15)	18,8; <0,001
Cap	14,7% (5)	8,3% (2)	6,9% (2)	8,7% (2)	9,7% (3)	1,275; 0,866	9,8% (10)	5,4% (2)	17,6% (3)	2,021; 0,364	9,6% (15)	9,1% (3)	2,5% (3)	5,648; 0,059
Pas	5,9% (2)	12,5% (3)	3,4% (1)	17,4% (4)	12,9% (4)	3,901; 0,419	7,8% (8)	16,2% (6)	5,9% (1)	2,496; 0,287	9,6% (15)	-	4,2% (5)	2,186; 0,070 (0,067)
Cs	5,9% (2)	-	-	8,7% (2)	3,2% (1)	4,284; 0,369	3,9% (4)	2,7% (1)	-	0,762; 0,683	3,2% (5)	-	0,8% (1)	0,8343; 0,180 (0,183)
Eth (Pt)	38,2% (13)	37,5% (9)	34,5% (10)	39,1% (9)	48,4% (15)	1,389; 0,846	37,3% (38)	35,1% (13)	47,1% (8)	0,744; 0,689	37,8% (59)	18,2% (6)	38,7% (46)	5,133; 0,077
Fq	20,6% (7)	8,3% (2)	10,3% (3)	17,4% (4)	12,9% (4)	2,408; 0,661	10,8% (11)	18,9% (7)	23,5% (4)	2,883; 0,237	14,1% (22)	3,0% (1)	3,4% (4)	11,26; 0,004
Z	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9,1% (3)	-	-



Рисунок С.1 - Поражение печени больного К.



Рисунок С.2 - Поражение яичка больного К.

ПРИЛОЖЕНИЕ D

Таблица D.1 - Корреляционная матрица для 14 переменных

переменные	возраст	ИМТ	длительность ВИЧ	судимость	тюремный «стаж»	гемоглобин	лейкоциты	эритроциты	СОЭ	палочкоядерные	сегментоядерные	лимфоциты	моноциты	CD ₄ ⁺ лимфоциты (абс.)
возраст	1,00	0,02	0,10	0,31	0,56	-0,07	-0,01	-0,03	0,17	0,05	0,00	-0,06	-0,06	0,00
ИМТ	0,02	1,00	0,00	0,04	0,02	0,12	-0,11	0,12	-0,11	-0,14	0,03	0,01	0,05	0,02
длительность ВИЧ	0,10	0,00	1,00	0,12	0,19	-0,04	-0,04	-0,03	0,15	0,04	0,03	-0,10	0,07	-0,04
судимость	0,31	0,04	0,12	1,00	0,59	-0,01	-0,01	-0,02	0,04	0,05	-0,09	0,02	0,03	-0,08
тюремный «стаж»	0,56	0,02	0,19	0,59	1,00	0,07	0,04	0,11	-0,02	-0,04	-0,03	0,03	-0,02	-0,06
гемоглобин	-0,07	0,12	-0,04	-0,01	0,07	1,00	0,08	0,87	-0,65	-0,44	0,02	0,20	0,05	0,01
лейкоциты	-0,01	-0,11	-0,04	-0,01	0,04	0,08	1,00	0,09	0,05	0,07	0,21	-0,19	-0,10	0,05
эритроциты	-0,03	0,12	-0,03	-0,02	0,11	0,87	0,09	1,00	-0,55	-0,40	-0,03	0,20	0,10	0,03
СОЭ	0,17	-0,11	0,15	0,04	-0,02	-0,65	0,05	-0,55	1,00	0,48	0,05	-0,31	0,03	-0,01
палочкоядерные	0,05	-0,14	0,04	0,05	-0,04	-0,44	0,07	-0,40	0,48	1,00	-0,14	-0,42	-0,07	0,01
сегментоядерные	0,00	0,03	0,03	-0,09	-0,03	0,02	0,21	-0,03	0,05	-0,14	1,00	-0,74	-0,26	0,04
лимфоциты	-0,06	0,01	-0,10	0,02	0,03	0,20	-0,19	0,20	-0,31	-0,42	-0,74	1,00	-0,03	-0,09
моноциты	-0,06	0,05	0,07	0,03	-0,02	0,05	-0,10	0,10	0,03	-0,07	-0,26	-0,03	1,00	0,05
CD ₄ ⁺ лимф. (абс.)	0,00	0,02	-0,04	-0,08	-0,06	0,01	0,05	0,03	-0,01	0,01	0,04	-0,09	0,05	1,00

Таблица D.2 - Собственные значения выделенных факторов (текущие факторные нагрузки)

факторы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
возраст	0,15	-0,72	0,14	0,06	0,02	-0,24	0,1	-0,11	-0,11	0,53	0,06	-0,25	-0,01	-0,01
имт	-0,2	-0,06	0,06	-0,45	0,55	-0,30	-0,36	0,48	-0,04	0,04	0,02	0,02	0,01	-0,00
длительность ВИЧ	0,14	-0,31	0,08	-0,40	0,01	0,54	0,53	0,37	0,03	-0,05	0,06	-0,06	-0,01	-0,00
судимость	0,05	-0,76	0,03	0,04	-0,02	-0,03	-0,22	-0,06	0,10	-0,52	-0,18	-0,22	-0,02	-0,00
тюремный стаж	-0,03	-0,88	0,17	0,07	-0,04	-0,06	0,01	-0,06	-0,02	-0,04	0,14	0,4	0,03	0,00
гемоглобин	-0,86	-0,03	0,3	-0,04	-0,14	0,1	-0,04	0,02	0,21	0,10	-0,13	-0,04	0,25	-0,00
лейкоциты	0,06	0,06	0,47	0,31	-0,51	0,05	-0,23	0,44	-0,4	-0,05	0,08	-0,04	-0,00	0,00
эритроциты	-0,82	-0,07	0,27	-0,08	-0,21	0,09	-0,07	0,04	0,2	0,19	-0,22	0,07	-0,22	-0,00
соэ	0,81	-0,06	-0,09	-0,11	-0,06	0,03	-0,02	0,08	-0,16	0,16	-0,49	0,13	0,05	0,01
палочкоядерн ые	0,69	-0,00	-0,09	0,02	-0,28	0,01	-0,25	0,19	0,56	0,12	0,10	0,01	0,01	-0,08
сегментоядерн ые	0,19	0,2	0,87	-0,03	0,28	0,04	0,07	-0,22	-0,11	-0,08	-0,04	0,02	-0,01	-0,11
лимф.	-0,53	-0,13	-0,71	0,28	0,02	-0,06	0,16	0,18	-0,19	-0,02	-0,08	0,02	0,00	-0,12
моноциты	-0,10	-0,05	-0,26	-0,71	-0,38	0,14	-0,29	-0,3	-0,26	0,02	0,09	-0,01	0,01	-0,04
CD ₄ ⁺ лимф. (абс.)	0,00	0,13	0,14	-0,30	-0,38	-0,72	0,42	0,07	0,06	-0,17	-0,03	0,01	0,00	-0,00
общая дисперсия	2,964	2,059	1,8	1,160	1,075	1,001	0,882	0,798	0,725	0,685	0,400	0,299	0,12	0,04
доля общей	0,212	0,147	0,129	0,083	0,077	0,072	0,063	0,057	0,052	0,049	0,029	0,021	0,008	0,003

Примечание: тюремный стаж – длительность пребывания в местах лишения свободы.

Таблица D.3 - Собственные значения факторов

факторы	дисперсии выделенных факторов	% от общей дисперсии	накопленная дисперсия	суммарные % от накопленной дисперсии
1	2,936198	20,97284	2,93620	20,9728
2	1,976003	14,11431	4,91220	35,0872
3	1,774702	12,67644	6,68690	47,7636
4	1,112668	7,94763	7,79957	55,7112
5	1,060034	7,57167	8,85961	63,2829
6	1,033434	7,38167	9,89304	70,6646
7	0,912551	6,51822	10,80559	77,1828
8	0,795196	5,67997	11,60079	82,8628
9	0,770007	5,50005	12,37079	88,3628
10	0,724767	5,17691	13,09556	93,5397
11	0,421251	3,00894	13,51681	96,5487
12	0,332839	2,37742	13,84965	98,9261
13	0,118515	0,84654	13,96817	99,7726
14	0,031834	0,22739	14,00000	100,0000

Таблица D.4 - Собственные значения для факторов 1-6

фактор	дисперсии выделенных факторов	% от общей дисперсии	накопленная дисперсия	суммарные % от накопленной дисперсии
1	2,964	21,2	2,964	21,2
2	2,059	14,7	5,023	35,9
3	1,800	12,9	6,823	48,7
4	1,160	8,3	7,983	57,0
5	1,075	7,7	9,058	64,8
6	1,001	7,2	10,059	71,9

Таблица D.5 - Факторные нагрузки шести факторов после вращения (варимакс нормализованный)

фактор	1	2	3	4	5	6
возраст (K ₁)	-0,109	0,768	0,047	-0,071	0,044	0,089
имт (K ₂)	0,165	0,062	0,156	0,018	0,751	0,139
длительность ВИЧ (K ₃)	-0,062	0,209	0,202	0,579	0,042	-0,387
судимость (K ₄)	-0,026	0,753	-0,079	0,076	0,004	-0,083
тюремный «стаж» (K ₅)	0,099	0,893	-0,007	0,042	-0,03	-0,060
гемоглобин (K ₆)	0,920	0,009	0,016	0,088	- 0,081	0,030
лейкоциты (K ₇)	0,106	0,047	0,296	-0,092	- 0,671	0,145
эритроциты (K ₈)	0,879	0,042	-0,007	0,156	- 0,108	0,070
соэ (K ₉)	-0,791	0,080	0,146	0,154	- 0,075	-0,003
палочкоядерные (K ₁₀)	-0,668	0,034	0,061	0,112	- 0,292	0,086
сегментоядерные (K ₁₁)	0,064	-0,048	0,929	-0,200	0,019	-0,040
лимфоциты (K ₁₂)	0,296	0,011	-0,866	-0,157	0,108	-0,106
моноциты (K ₁₃)	0,040	-0,078	-0,185	0,809	0,071	0,208
CD ₄ ⁺ лимфоциты (абс.) (K ₁₄)	-0,001	-0,011	0,072	0,057	0,015	0,881
общая дисперсия	2,849	2,023	1,839	1,148	1,146	1,054
доля общей	0,203	0,145	0,131	0,082	0,082	0,075

Таблица D.6 - Корреляция между факторами, имеющими наибольший вес

факторы	1	2	3	4	5	6
1	1,00	-0,03	-0,19	-0,02	0,10	-0,00
2	-0,03	1,00	-0,05	0,12	0,02	-0,03
3	-0,19	-0,05	1,00	-0,02	-0,15	0,11
4	-0,02	0,12	-0,02	1,00	0,15	-0,06
5	0,10	0,02	-0,15	0,15	1,00	0,01
6	-0,00	-0,03	0,11	-0,06	0,01	1,00

Таблица D.7 - Функции выделенных факторов Fj, описывающих большую часть дисперсии частных признаков эффективности лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН

фактор	функция	фактор	функция
1	$F_1 = \frac{0,92 \times K_6 + 0,879 \times K_8 + (-0,791) \times K_9}{2,849}$	4	$F_4 = \frac{0,810 \times K_{13}}{1,148}$
2	$F_2 = \frac{0,768 \times K_1 + 0,753 \times K_4 + 0,893 \times K_5}{2,023}$	5	$F_5 = \frac{0,751 \times K_2}{1,146}$
3	$F_3 = \frac{0,929 \times K_{11} + (-0,866) \times K_{12}}{1,839}$	6	$F_6 = \frac{0,881 \times K_{14}}{1,054}$

ПРИЛОЖЕНИЕ F

Таблица F.1 - V-коэффициенты Крамера для связи между факторами риска и летальным исходом

факторы риска	V Крамера для DF=362; P (двустороннее)	Сила взаимосвязи
наличие жалоб	0,707; 1	Сильная
головные боли	0,538; 1	Относительно сильная
жидкий стул	0,545; 1	Относительно сильная
кашель с мокротой	0,494; 1	Относительно сильная
одышка	0,487; 1	Относительно сильная
потливость	0,588; 1	Относительно сильная
похудание	0,499; 1	Относительно сильная
слабость	0,481; 1	Относительно сильная
снижение аппетита	0,517; 1	Относительно сильная
повышенная температура	0,487; 1	Относительно сильная
острое начало заболевания	0,558; 1	Относительно сильная
гепатомегалия	0,482; 1	Относительно сильная
спленомегалия	0,494; 1	Относительно сильная
лимфаденопатия	0,484; 1	Относительно сильная
3-я степень клинических проявлений	0,685; 1	Сильная
4-я степень клинических проявлений	0,488; 1	Относительно сильная
хрипы сухие	0,520; 0,999	Относительно сильная
ослабленное везикулярное дыхание	0,615; 0,999	Сильная
внелёгочная локализация туберкулеза	0,558; 0,999	Относительно сильная
наличие осложнений	0,465; 1	Относительно сильная
поражение 1-2 сегмента лёгких	0,640; 1	Сильная
поражение 3-5 долей лёгких	0,601; 1	Сильная
двусторонняя инфильтрация лёгких	0,578; 1	Относительно сильная
3-я степень инфильтрации лёгких	0,583; 1	Относительно сильная
2-я степень инфильтрации лёгких	0,599; 1	Относительно сильная
кандидоз ЖКТ	0,463; 1	Относительно сильная
МБТ(+)	0,519; 1	Относительно сильная
МБТ в микроскопии (3+)	0,620; 0,999	Сильная

Алгоритм диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов в ЛПУ ФСИН:

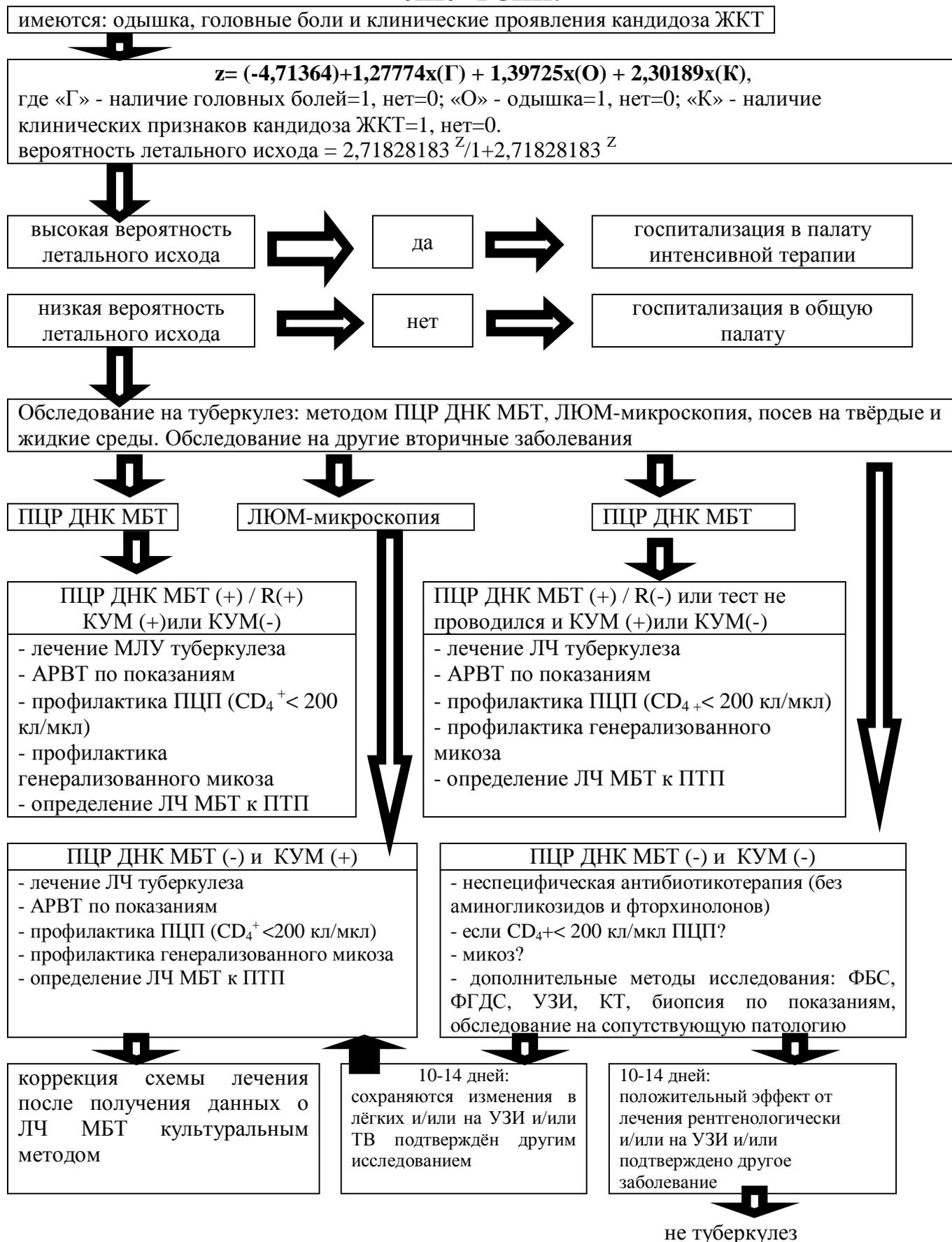


Таблица F.2 - Корреляционная матрица вычислена для 14 переменных

переменные	возраст	имт	длительность ВИЧ	судимость	тюремный «стаж»	гемоглобин	лейкоциты	эритроциты	соэ	палочкоядерные	сегментоядерные	лимфоциты	моноциты	CD ₄ ⁺ лимфоциты (абс.)
возраст	1,00	-0,04	0,33	0,32	0,56	0,22	-0,07	0,20	0,04	-0,14	0,15	-0,16	-0,00	0,04
имт	-0,04	1,00	-0,01	0,13	0,03	0,18	-0,14	0,13	-0,41	-0,36	-0,02	0,27	0,38	0,17
длительность ВИЧ	0,33	-0,01	1,00	0,23	0,20	-0,00	0,10	0,04	0,23	0,29	-0,17	-0,14	0,04	-0,24
судимость	0,32	0,13	0,23	1,00	0,72	0,11	-0,16	0,17	0,07	-0,25	-0,10	0,18	0,11	-0,03
тюремный «стаж»	0,56	0,03	0,20	0,72	1,00	0,35	0,03	0,39	-0,07	-0,30	-0,05	0,16	0,15	0,23
гемоглобин	0,22	0,18	-0,00	0,11	0,35	1,00	-0,05	0,94	-0,62	-0,35	-0,13	0,27	0,55	0,49
лейкоциты	-0,07	-0,14	0,10	-0,16	0,03	-0,05	1,00	0,05	0,25	0,34	0,19	-0,36	-0,46	0,19
эритроциты	0,20	0,13	0,04	0,17	0,39	0,94	0,05	1,00	-0,54	-0,28	-0,08	0,18	0,45	0,43
соэ	0,04	-0,41	0,23	0,07	-0,07	-0,62	0,25	-0,54	1,00	0,44	-0,01	-0,30	-0,46	-0,51
палочкоядерные	-0,14	-0,36	0,29	-0,25	-0,30	-0,35	0,34	-0,28	0,44	1,00	-0,25	-0,48	-0,36	-0,29
сегментоядерные	0,15	-0,02	-0,17	-0,10	-0,05	-0,13	0,19	-0,08	-0,01	-0,25	1,00	-0,68	-0,46	-0,14
лимфоциты	-0,16	0,27	-0,14	0,18	0,16	0,27	-0,36	0,18	-0,30	-0,48	-0,68	1,00	0,49	0,33
моноциты	-0,00	0,38	0,04	0,11	0,15	0,55	-0,46	0,45	-0,46	-0,36	-0,46	0,49	1,00	0,15
CD ₄ ⁺ лимфоциты (абс.)	0,04	0,17	-0,24	-0,03	0,23	0,49	0,19	0,43	-0,51	-0,29	-0,14	0,33	0,15	1,00

Таблица F.3 - Собственные значения выделенных факторов (текущие факторные нагрузки)

факторы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
возраст	-0,196	0,750	0,029	-0,136	-0,153	-0,146	0,510	0,027	0,218	-0,108	-0,031	0,117	0,013	-0,005
имт	-0,446	-0,199	-0,056	-0,297	-0,199	0,748	0,029	0,110	0,190	-0,126	0,043	-0,069	-0,000	0,003
длительность ВИЧ	0,085	0,548	-0,333	0,350	-0,407	0,310	0,139	-0,233	-0,346	0,055	0,033	-0,036	-0,001	-0,000
судимость	-0,325	0,625	-0,378	-0,247	0,259	0,108	-0,344	0,197	-0,126	-0,031	0,122	0,175	-0,009	-0,005
тюремный стаж	-0,476	0,743	-0,080	-0,084	0,299	-0,010	-0,067	0,092	0,055	0,138	-0,192	-0,217	-0,008	0,002
гемоглобин	-0,822	0,109	0,317	0,295	-0,198	-0,150	-0,123	-0,064	0,048	-0,116	0,068	-0,017	-0,150	0,005
лейкоциты	0,326	0,224	0,524	0,435	0,316	0,392	-0,123	-0,217	0,144	0,063	-0,146	0,135	-0,005	0,000
эритроциты	-0,746	0,205	0,361	0,331	-0,173	-0,134	-0,244	-0,059	0,031	-0,160	0,066	-0,042	0,132	-0,003
соэ	0,724	0,304	-0,337	0,066	0,186	-0,046	-0,076	-0,239	0,286	-0,004	0,272	-0,097	-0,006	-0,004
палочкоядерные	0,635	0,057	-0,089	0,629	-0,141	0,038	-0,022	0,398	0,057	-0,052	-0,022	-0,033	-0,014	-0,038
сегментоядерные	0,292	0,204	0,671	-0,595	-0,191	0,011	-0,085	-0,098	-0,079	0,063	0,038	-0,032	-0,013	-0,047
лимф.	-0,622	-0,340	-0,491	0,053	0,383	0,002	0,098	-0,240	-0,042	-0,166	-0,092	-0,002	-0,005	-0,043
моноциты	-0,726	-0,205	-0,335	0,097	-0,345	-0,039	-0,078	-0,039	0,215	0,359	0,011	0,075	0,012	-0,017
CD ₄ ⁺ лимф. (абс.)	-0,560	-0,110	0,421	0,235	0,452	0,115	0,336	0,129	-0,119	0,155	0,235	-0,023	0,009	-0,004
общая дисперсия	4,158	2,258	1,872	1,504	1,114	0,901	0,635	0,470	0,400	0,280	0,226	0,135	0,041	0,006
доля общей	0,297	0,161	0,134	0,107	0,080	0,064	0,045	0,034	0,029	0,020	0,016	0,010	0,003	0,000

Таблица F.4 - Собственные значения факторов

факторы	дисперсии выделенных факторов	% от общей дисперсии	накопленная дисперсия	суммарные % от накопленной дисперсии
1	4,158	29,7	4,158	29,7
2	2,258	16,1	6,416	45,8
3	1,872	13,4	8,288	59,2
4	1,504	10,7	9,792	69,9
5	1,114	8,0	10,906	77,9
6	0,901	6,4	11,807	84,3
7	0,635	4,5	12,442	88,9
8	0,470	3,4	12,912	92,2
9	0,400	2,9	13,312	95,1
10	0,280	2,0	13,592	97,1
11	0,226	1,6	13,818	98,7
12	0,135	1,0	13,953	99,7
13	0,041	0,3	13,994	99,95
14	0,006	0,1	14,000	100,0

Таблица F.5 - Собственные значения для факторов 1-5

фактор	дисперсии выделенных факторов	% от общей дисперсии	накопленная дисперсия	суммарные % от накопленной дисперсии
1	4,158	29,7	4,158	29,7
2	2,258	16,1	6,416	45,8
3	1,872	13,4	8,288	59,2
4	1,504	10,7	9,792	69,9
5	1,114	8,0	10,906	77,9

Таблица F.6 - Факторные нагрузки шести факторов после вращения (варимакс нормализованный)

фактор	1	2	3	4	5
возраст (K_1)	0,167	0,666	-0,290	0,018	0,298
имт (K_2)	0,213	0,008	0,005	0,551	-0,143
длительность ВИЧ (K_3)	0,017	0,273	0,061	-0,081	0,788
судимость (K_4)	-0,079	0,847	0,156	0,140	0,027
тюремный «стаж» (K_5)	0,244	0,902	0,069	-0,051	-0,020
гемоглобин (K_6)	0,928	0,154	0,085	0,150	0,022
лейкоциты (K_7)	0,143	-0,043	-0,169	-0,816	-0,059
эритроциты (K_8)	0,907	0,198	0,034	0,038	0,059
соэ (K_9)	-0,702	0,125	0,020	-0,419	0,293
палочкоядерные (K_{10})	-0,227	-0,352	0,107	-0,577	0,557
сегментоядерные (K_{11})	-0,064	0,033	-0,958	-0,012	-0,213
лимфоциты (K_{12})	0,135	0,129	0,782	0,361	-0,342
моноциты (K_{13})	0,466	0,001	0,416	0,627	0,163
CD ₄ ⁺ лимфоциты (абс.) (K_{14})	0,619	0,087	0,217	-0,219	-0,526
общая дисперсия	3,012	2,278	1,914	2,101	1,600
доля общей	0,215	0,163	0,137	0,150	0,114

Таблица F.7 - Корреляция между факторами, имеющими наибольший вес

факторы	1	2	3	4	5
1	1,00	0,03	0,18	0,37	-0,36
2	0,03	1,00	-0,01	0,20	-0,01
3	0,18	-0,01	1,00	0,31	-0,06
4	0,37	0,20	0,31	1,00	-0,23
5	-0,36	-0,01	-0,06	-0,23	1,00

Таблица F.8 - Функции выделенных факторов F_j , описывающих большую часть дисперсии частных признаков летального исхода больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН

фактор	функция	фактор	функция
1	$F_1 = \underline{0,928 \times K_6 + 0,907 \times K_8 + (-0,702) \times K_9}$ 3,012	4	$F_4 = \underline{(-0,816) \times K_7}$ 2,101
2	$F_2 = \underline{0,847 \times K_4 + 0,902 \times K_5}$ 2,278	5	$F_5 = \underline{0,788 \times K_2}$ 1,600
3	$F_3 = \underline{(-0,958) \times K_{11} + 0,782 \times K_{12}}$ 1,914		