

*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

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Научные консультанты**

доктор медицинских наук  
доктор медицинских наук, доцент

**Синицын Михаил Валерьевич**  
**Утенкова Елена Олеговна**

### **Официальные оппоненты:**

**Клевно Надежда Ивановна** – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник

**Асеев Александр Владимирович** – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующий кафедрой

**Русских Олег Евгеньевич** – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «22» июня 2022 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.06 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук



**Павлова Ольга Юрьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Эпидемическая ситуация по туберкулезу в мире продолжает улучшаться, в тоже 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 проспективное и ретроспективное 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 CD4<sup>+</sup> 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  $CD4^+$  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).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 24 конгрессах и конференциях (8 - с международным участием), в том числе: на XXI, XXII, XXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2011,

2012, 2013); 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 «III Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции с международным участием» (Санкт-Петербург, 2018); на Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2019); на VIII Съезде врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, 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 молекулярно-генетическая 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-Петербургского 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 «МГУ 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.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 49 работ, в том числе, 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.

**Личный вклад автора в получении научных результатов.** 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.

**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.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Характеристика материалов и методов исследования.** Исследование проведено в г. Кирове и г. Кирово-Чепецке: в МЧ №3, филиале «Туберкулезная больница» ФКУЗ МСЧ-43 ФСИН России, в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении ВПО «Кировский государственный медицинский университет» и в Кировском областном клиническом

противотуберкулезном диспансере (КОКПТД). Работа представляла собой открытое обсервационное клинико-эпидемиологическое исследование. Обследовано 864 пациентов, из них 363 с коинфекцией ВИЧ/туберкулез (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, 228 осуждённых без ВИЧ-инфекции и туберкулеза (Схема 1).

Основная группа (1-я группа) набрана в период с 1999 по 2017 годы в количестве 363 чел. – все больные коинфекцией ВИЧ/туберкулез за этот период в МЧ №3, филиале «Туберкулезная больница» ФКУЗ МСЧ-43 ФСИН России. В качестве группы сравнения изучена когорта (2-я группа) в количестве 67 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, проходивших лечение с 2004 по 2017 год в КОКПТД. В качестве второй группы сравнения с 2005 по 2012 год взята под наблюдение когорта осуждённых (3-я группа) в количестве 206 больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции. В 4-й группе исследовались 228 осуждённых находящихся на диспансерном наблюдении без туберкулеза и ВИЧ-инфекции в МЧ №3 ФКУЗ МСЧ-43 ФСИН России.

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

1а – 262 пациента (72,2%) с впервые выявленным туберкулезом,

2б – 65 пациентов (17,9%) с рецидивом туберкулеза,

3в – 36 пациентов (9,9%) с хроническим течением туберкулеза.

Также 1-я группа разделена по степени иммуносупрессии в зависимости от исходного количества CD<sub>4</sub><sup>+</sup> лимфоцитов:

1.1. менее 100 кл/мкл – 62 пациента (20,5%),

1.2. от 100 до 199 кл/мкл – 50 пациентов (16,6%),

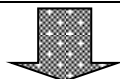
1.3. от 200 до 349 кл/мкл – 56 пациентов (18,5%),

1.4. от 350 до 499 кл/мкл – 63 пациента (20,7%),

1.5. 500 и более кл/мкл – 71 пациент (23,5%).

### Схема 1 – Этапы диссертационного 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 коинфекцией ВИЧ/туберкулез в лечебном учреждении ФСИН (n=363). 2-я группа (сравнения) - больные коинфекцией ВИЧ/туберкулез 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 туберкулеза и ВИЧ-инфекции в исправительном учреждении ФСИН (n=228).	
	2-й этап	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 из 363, 2-я группа (сравнения) n=37 из 67).
	Исследование молекулярно-генетического и бактериологического метода диагностики туберкулеза с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН (1-я группа n=80 из 363, 2-я n=63 из 67, 3-я n=80 из 206).	
	3-й этап	Составление социально-демографической характеристики больных коинфекцией ВИЧ/ТБ (1-я группа n=363, 2-я группа n=67).
		Изучение клинико-рентгенологических особенностей коинфекции ВИЧ/туберкулез у больных в лечебном учреждении ФСИН (1-я группа n=363, 2-я группа n=67, 3-я группа n=206).
	4-й этап	Изучение эффективности лечения больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез в лечебном учреждении ФСИН (1-я группа n=363, 3-я группа n=206).
	5-й этап	Изучение выживаемости и факторов, влияющих на смертность больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН (1-я группа n=363, 2-я группа n=67).

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, OpenEpi версия 2.3, Medcalc® версия 17.1, AtteStat, версия 12.5, EpiTrend версия 1.3. Все количественные данные проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (с поправкой значимости Лиллиефорса) и критерия Д'Агостино-Пирсона.

У большей части показателей предположение о соответствии распределения данных по закону нормального распределения не подтвердилось и было отклонено, поэтому данные представлены в виде: медиана (Me), верхний (75-й перцентиль) и нижний (25-й перцентиль) квартили (LQ-UQ) – (Me; 25-75%), определялось наибольшее (max) и наименьшее (min) значение показателя. Взаимосвязи между непрерывными переменными оценивались с помощью мер корреляции: ранговый коэффициент Спирмена (rho) и Тау Кендалла. Для проведения кластерного анализа использовали иерархический алгоритм кластеризации. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводил с использованием анализа парных таблиц сопряженности с использованием оценок критерия Пирсона ( $\chi^2$ ) (критерий хи-квадрат). Для оценки достоверности различий двух выборок вычислялся  $\chi^2$  для таблиц сопряженности 2x2 (с поправкой Йэйтса на непрерывность) для числа степеней свободы  $df=1$ , пяти выборок - для таблиц сопряженности 5x2 и числа степеней свободы  $df=4$ . Уровень значимости (p), то есть максимально приемлемую вероятность ошибочно отклонить нулевую гипотезу установлена в 0,05, для трёх групп –  $P=0,017$ , четырёх –  $P=0,0127$ , пяти -  $P=0,0051$ . В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза. Для анализа эффективности лечения (выживаемости) нами использовался метод Каплана-Мейера. Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков, использовалась модель логистической регрессии - простая (для выявления признаков, имеющих наибольший вес) и множественная (для последующего построения предсказательной модели). Для выделения

скрытых общих факторов, объясняющих связи между признаками, использовался факторный анализ. Для разделения набора данных – дискриминантный анализ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено **изучение основных эпидемиологических показателей по сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции** в целом по России и в учреждениях ФСИН. В период времени 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). Однако при этом отмечается 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) увеличение 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). Установлено, что 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.



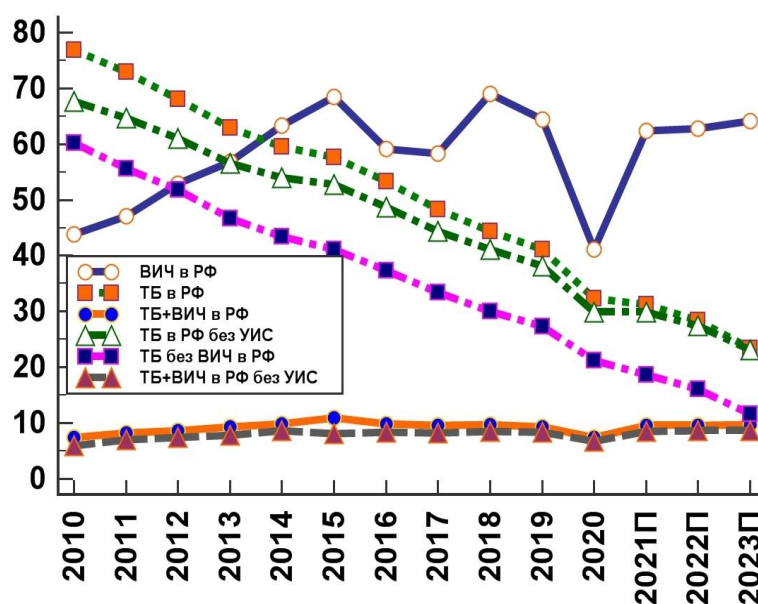


Рисунок 1 – Заболеваемость и её прогноз для ВИЧ-инфекции, туберкулеза и сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции

Выявленные тенденции отмечаются на фоне выраженного снижения заболеваемости туберкулезом в РФ и в УИС (с прогнозом к 2023 году 23,2 на 100 тыс. населения и 396,3 на 100 тыс. среднесписочной численности) и увеличения заболеваемости коинфекцией ВИЧ/туберкулез в СИЗО (прогноз на 2023 год – 753,0 на 100 тыс. среднесписочной численности) и снижения в ИУ УИС (165,6 на 100 тыс. среднесписочной численности) (Рисунок 1 и 2).

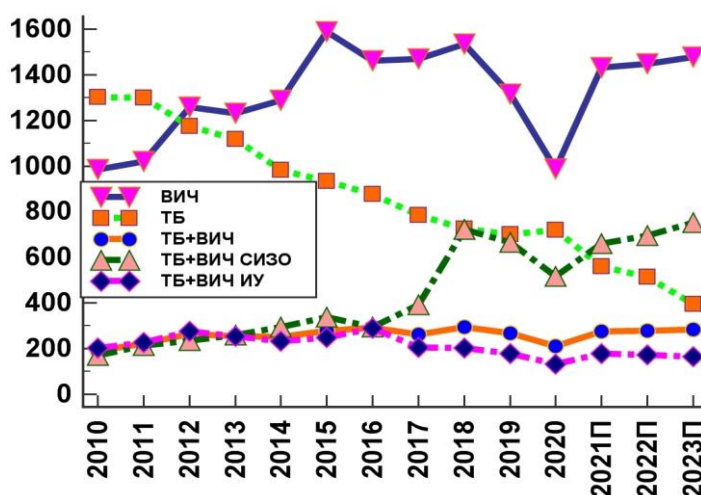
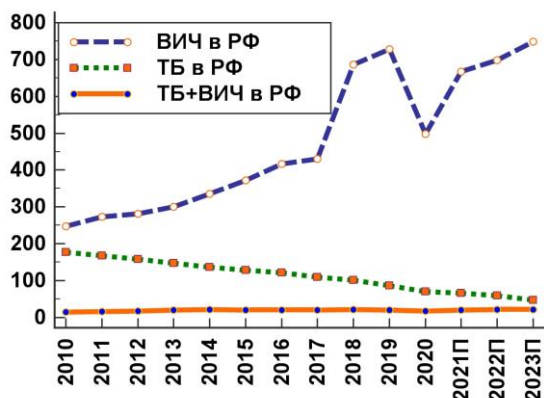
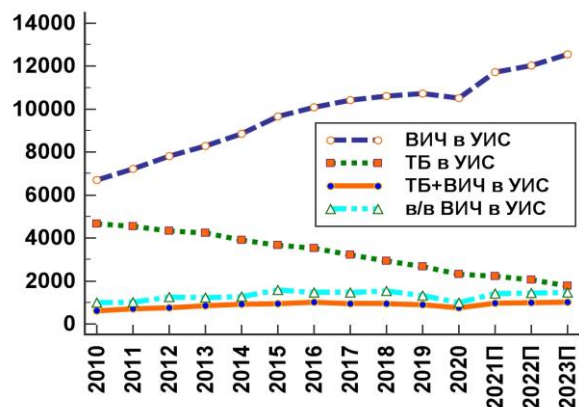


Рисунок 2 – Заболеваемость и её прогноз для ВИЧ-инфекции, туберкулеза и сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции в УИС

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



а)



б)

Рисунок 3 – Распространенность и прогноз ВИЧ-инфекции, туберкулеза и сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции (а - в РФ, б - УИС РФ)

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 трети (32,6%).

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).

Изучение **распространенности латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ)** среди осужденных без ВИЧ-инфекции проведено 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, что распространенность ЛТИ среди осужденных высокая и составляет – 24,6%.

**Изучена эффективность методов выявления и диагностики туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией** в лечебном учреждении ФСИН. Количество больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезом, выявленным рентгенологическим методом в лечебном учреждении ФСИН в зависимости от степени угнетения иммунитета, увеличивается: с 55,9% (33/59) (при числе CD<sub>4</sub><sup>+</sup>лимфоцитов менее 100 кл/мкл) до 77,8% (49/63) (при уровне CD<sub>4</sub><sup>+</sup>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)(Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение больных в подгруппах по методам выявления и диагностики туберкулеза в зависимости от степени угнетения иммунитета

Подгруппы больных	метод выявления			метод диагностики	
	жалобы (клинический)	рентгенологический	ЛЮМ	посев на твёрдые среды*	биопсия
1.1 (n=59)%, (абс.)	32,2% (19)	55,9% (33)	5,1% (3)	5,1% (3)	1,7% (1)
1.2 (n=49)%, (абс.)	28,6% (14)	59,2% (29)	-	12,2% (6)	-
1.3 (n=50)%, (абс.)	10,0% (5)	74,0% (37)	-	16,0% (8)	-
1.4 (n=60)%, (абс.)	8,3% (5)	81,7% (49)	-	8,3% (5)	1,7% (1)
1.5 (n=63)%, (абс.)	6,3% (4)	77,8% (49)	1,6% (1)	12,7% (8)	1,6% (1)
всего (n=281)%, (абс.)	16,7% (47)	70,1% (197)	1,4% (4)	10,7% (30)	1,1% (3)
$\chi^2$ ; p при df=4	<b>24,61; &lt;0,0001</b>	<b>14,4; 0,006</b>	1,175; 0,139	4,162; 0,385	0,002; 0,998

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

**Эффективность клинического метода выявления туберкулеза,** сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в лечебном учреждении ФСИН. Выявлено 5 предикторов с наибольшим весом. Результаты были использованы для построения

модели предсказания шансов выявления туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией (Рисунок 4).

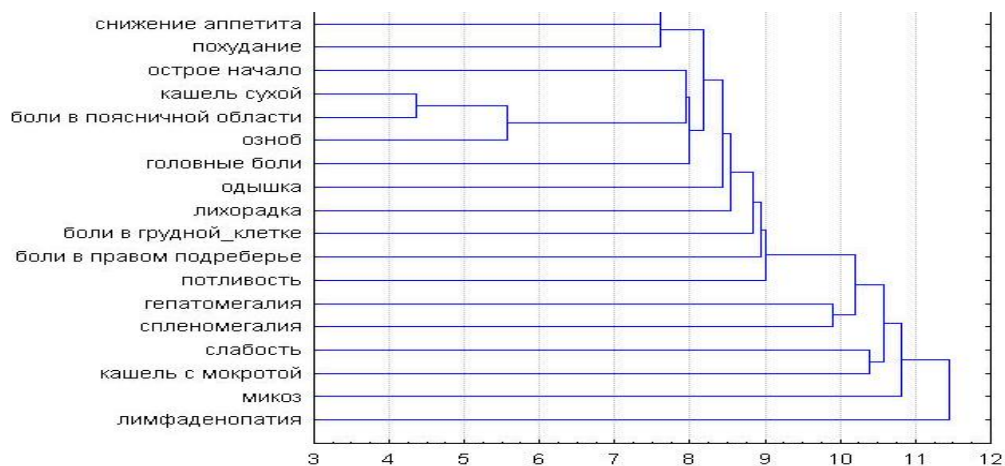


Рисунок 4 – Взаимосвязь клинических проявлений туберкулеза у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией по данным кластерного анализа

При построении модели множественной логистической регрессии использованы 5 наиболее значимых признаков: слабость, кашель с мокротой, клинические проявления микоза, гепатомегалия, лимфаденопатия. 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) (Рисунок 5).

В полученной модели  $AUC=0,963$ , что говорит об отличном качестве модели.

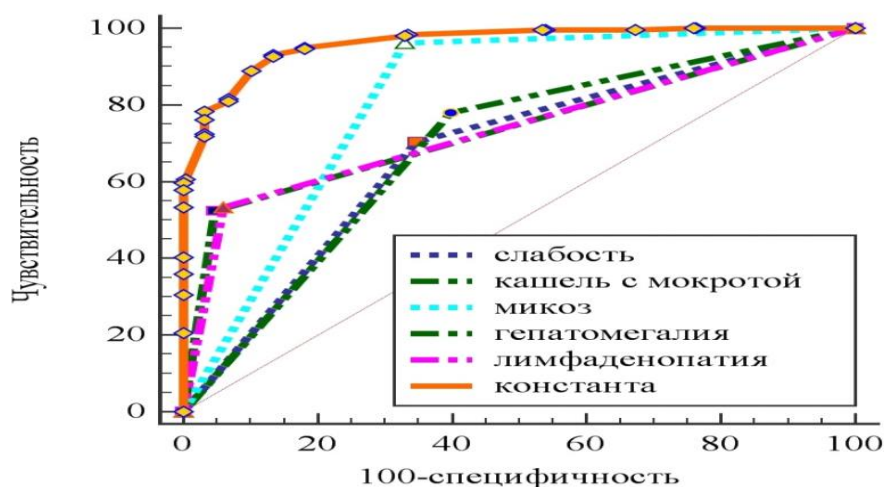


Рисунок 5 – ROC-кривые для признаков: слабость, кашель с мокротой, клинические проявления микоза, гепатомегалия, лимфаденопатия и коэффициент  $\beta$  (константа)-предсказательной вероятности для сочетания данных предикторов

Чувствительность обнаружения туберкулеза у больного ВИЧ-инфекцией по жалобам на слабость – 61,2%, специфичность - 57,3%, кашель 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. 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).

На основании полученных результатов разработан алгоритм, позволяющий заподозрить туберкулез у ВИЧ-инфицированных пациентов в ИУ ФСИН (Схема 2.)

**Изучена диагностическая значимость кожной пробы с АТР.** Обследованы 85 ВИЧ-инфицированных пациента, которым в последствие был установлен диагноз туберкулеза: 48 из 1-й группы (осужденные) и 37 пациентов из 2-й группы сравнения (гражданские лица). Положительная проба с 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. Сомнительная: у 6,25% (3/48, 1,6-16,1%) -1-й и во 2-й группе не было.

Выявлена точка положительного результата пробы с АТР у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией (n=85) с наибольшей чувствительностью и специфичностью с использованием метода простой логистической регрессии: для CD<sub>4</sub><sup>+</sup>лимфоцитов (кл/мкл) – 210 (56,41% и 80,49%), рис. 6. Таким образом, использование пробы с АТР при уровне CD<sub>4</sub><sup>+</sup> лимфоцитов ниже 210 кл/мкл не целесообразно.

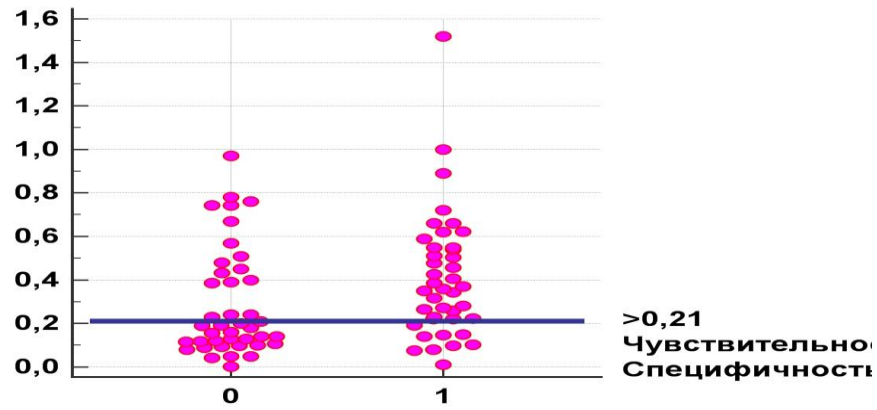


Рисунок 6 – Зависимость результата пробы с АТР от уровня CD<sub>4</sub><sup>+</sup> лимфоцитов

**Определена диагностическая значимость лабораторных методов детекции возбудителя туберкулеза у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез в лечебном учреждении ФСИН.**

Таблица 2 – результаты лабораторных методов детекции возбудителя туберкулеза

исследование	результат		P
	положительный	отрицательный	
	%, (абс.), 95% ДИ (%)	%, (абс.) 95% ДИ (%)	
микроскопия <sup>1</sup>	46,3% (37), 35,6-57,1%	53,7% (43), 42,8-64,5%	<b>0,003</b> <sub>1-2</sub> 0,099 <sub>1-3</sub> <b>&lt;0,000</b> <sub>1-2-3</sub>
посев на твердые среды <sup>2</sup>	67,5% (54), 56,7-77,1%	32,5% (26), 22,9-43,3%	
ПЦР ДНК МБТ <sup>3</sup>	36,3% (29), 26,2-47,2%	63,7% (51), 52,8-73,7%	
микроскопия + ПЦР ДНК МБТ <sup>1</sup>	28,8% (23) 18,7-39,4%	71,2% (57) 60,6-80,4%	<b>&lt;0,000</b> <sub>1-2</sub> 0,198 <sub>1-3</sub> <b>&lt;0,000</b> <sub>1-2-3</sub>
микроскопия + ПЦР ДНК МБТ + посев <sup>2</sup>	70,0% (56) 59,3-79,3%	30,0% (24) 20,7-40,7%	
ПЦР ДНК МБТ + посев <sup>3</sup>	35,0% (28) 25,2-45,9%	65,0% (52) 54,1-74,8%	

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 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;  $P=0,999$ ) (Таблица 2).

Применение картриджной системы обнаружения ДНК МБТ с помощью ПЦР позволяет повысить выявляемость возбудителя туберкулеза до 53,8% и повышает диагностическое значение люминесцентной микроскопии на 16,1%.

**Клинико-эпидемиологические особенности коинфекции ВИЧ/туберкулез.** Установлено, что у больных коинфекцией с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН ВИЧ-инфекция чаще выявлялась в СИЗО у 60,6% (220/363) ( $P<0,001$ ), туберкулез в ИУ ФСИН (44,1%) (160/363) ( $P<0,001$ ).

Установлено, что это связано с тем, что при поступлении в СИЗО всем подозреваемым в преступлении проводится исследование крови на ВИЧ, а в исправительном учреждении ФСИН всем осуждённым проводится два раза в год скрининговое флюорографическое исследование грудной клетки.

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) ( $P<0,001$ ).

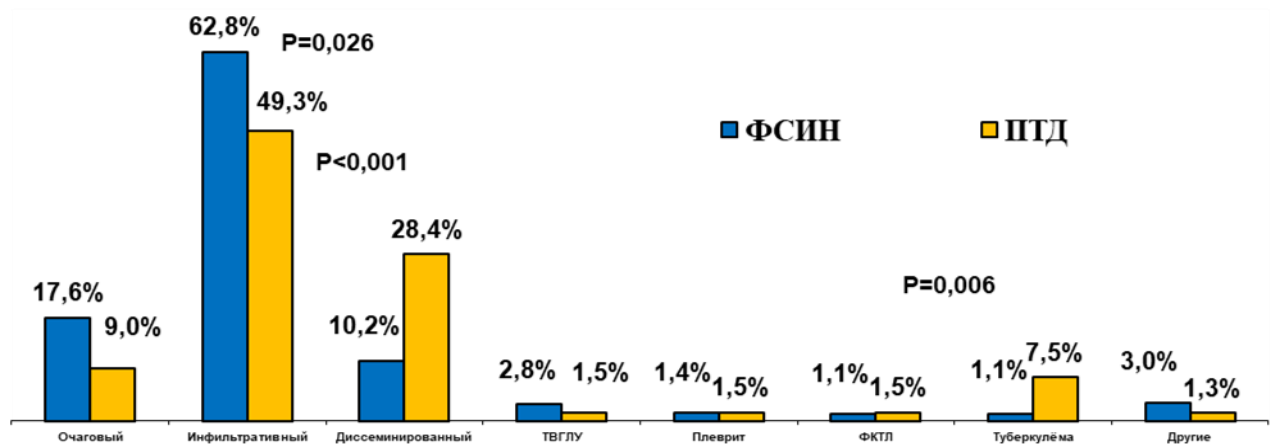


Рисунок 7 – Клинические формы туберкулеза в 1-й и 2-й группах Преобладающими клиническими формами являются инфильтративный 62,8% (228/363) и очаговый 17,6% (64/363) ( $P=0,05$ ), в гражданском ПТД:



инфильтративный 49,3% (33/67) ( $P=0,026$ ) и диссеминированный туберкулез 28,4% (19/67) ( $P<0,001$ ) (Рисунок 7).

Таблица 3 – 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)
	$\chi^2$ ; p для DF=4	20,97; <b>&lt;0,001</b>	15,62; <b>0,004</b>	22,49; <b>&lt;0,001</b>	2,799; 0,592
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)	-
$\chi^2$ ; p		15,47; <b>&lt;0,0001</b>	43,51; <b>&lt;0,0001</b>	19,91; <b>&lt;0,0001</b>	0,243; 0,311

\* - по степени угнетения иммунитета

Установлено, что у лиц с более высоким уровнем  $CD_4^+$  лимфоцитов отмечается более частое поражение туберкулезом легочной ткани: увеличение с 83,9% (52/62) больных с наименьшим числом  $CD_4^+$  лимфоцитов - менее 100 кл/мкл до 97,2% (69/71) пациентов с уровнем  $CD_4^+$  лимфоцитов 500 и более кл/мкл ( $P=0,004$ ), органов дыхания с 71,0% (44/62) до 93,0% (66/71) ( $P<0,001$ ) и снижение сочетания внелёгочного и органов дыхания с 5,6% до 27,4% ( $P<0,001$ ), табл. 3.

Таблица 4 – Особенности рентгенологической картины лёгких у больных 1-й группы в зависимости от иммунного статуса

частота рентгенологического симптома %, (абс.)		CV+	Поражение 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)
	$\chi^2$ ; p (DF=4)	13,7; <b>0,008</b>	<b>28,7; &lt;0,001</b>	10,15; <b>0,038</b>	10,33; 0,035
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)
$\chi^2$ ; p (DF=1)		5,427; <b>0,01</b>	0,6145; 0,217	14,99; <b>&lt;0,001</b>	1,12; 0,146

\* - только пациенты с поражением лёгочной ткани.

В качестве особенностей рентгенологической картины было отмечено: поражение ВГЛУ у больных туберкулезом в лечебном учреждении ФСИН с



количеством CD<sub>4</sub><sup>+</sup>лимфоцитов менее 100 кл/мкл встречается чаще – у 17,7% (11/62), с уменьшением числа больных с данным поражением при увеличении числа CD<sub>4</sub><sup>+</sup>лимфоцитов (P<0,001), а также наибольшее число пациентов, имеющих миллиарную диссеминацию в рентгенологической картине лёгких у больных с количеством CD<sub>4</sub><sup>+</sup>лимфоцитов менее 100 кл/мкл – 19,2% (10/52) со снижением при росте уровня CD<sub>4</sub><sup>+</sup>лимфоцитов, деструкция лёгочной ткани у больных в гражданском ПТД определяется чаще у 69,7% (46/66), чем в лечебном учреждении ФСИН – у 53,2% (181/340) (P=0,003) и миллиарная диссеминация у 30,3% (20/66) и у 11,2% (38/340) соответственно (P<0,001) (Таблица 4).

Число пациентов, выделяющих МБТ с ЛУ возбудителя варьирует в зависимости от уровня иммуносупрессии от 57,1% (24/50) до 70,7% (29/56) (P=0,559). Происходит это чаще всего за счёт популяции МБТ с МЛУ более чем в 2/3 случаев от 66,6% (16/24) до 78,4% (27/34) у пациентов с количеством CD<sub>4</sub><sup>+</sup>лимфоцитов менее 100 клеток в мкл (Таблица 5).

Больные, выделяющие ЛУ МБТ более часто при хроническом течении туберкулеза – у 94,4% (17/36), чем при рецидиве – у 74% (37/65) и впервые выявленном процессе – 59,6% (102/261) (P=0,004); за счёт МБТ с МЛУ: 70,6% (12/17), 78,4% (29/37) и 66,7% (68/102) (P=0,412) соответственно.

Таблица 5 – Распределение больных по частоте и характеру ЛУ МБТ методом посева

группы и подгруппы %, (абс.)		МБТ(+) по посеву	ЛЧМБТ	ЛУМБТ	Число больных с характером 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 <sup>2</sup> ; 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
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 <sup>2</sup> ; p (DF=2)		0,2675; 0,3025	3,948; 0,139	3,948; 0,139	<b>23,14; &lt;0,001</b>	7,815; 0,020	<b>13,25; 0,001</b>

\* - 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 без ВИЧ-инфекции в МЛС чаще определяется МР МБТ у 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 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 6).

Таблица 6 – Распределение больных по частоте и характеру ЛУ МБТ методом посева по длительности течения туберкулеза

1-я группа %, (абс.)	МБТ(+) по посеву	ЛЧМБТ	ЛУМБТ	характер ЛУ МБТ		
				МР	ПР	МЛУ и ШЛУ
1а (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)
$\chi^2$ ; p (DF=2)	7,592; 0,022	<b>10,82; 0,004</b>	<b>10,82; 0,004</b>	1,915; 0,384	3,413; 0,182	1,774; 0,412

У пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез в лечебном учреждении ФСИН не выявлено различий в частоте обнаружения ЛУ МБТ к отдельным ПТП от степени иммунодефицита ( $P > 0,05$ ) или длительности течения туберкулеза ( $P > 0,05$ ). К основным ПТП наблюдали ЛУ МБТ более чем в  $\frac{2}{3}$  случаев: Н – 84,6% (132/363), R – 76,3% (119/363), E – 67,3% (105/363), S – 87,8% (137/363); резервным ПТП: Pt – 37,8% (59/363), K – 34,6% (54/363), Fq – 14,1% (22/363), ПАСК и Сар по 9,6% (15/363), Cs – 3,2% (5/363).

У больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в гражданском ПТД в отличие от лечебного учреждения ФСИН, чаще определяли ЛУ МБТ к R - 81,8% (27/67) и 71,6% (119/363) ( $P = 0,233$ ), к K - 36,4% (12/67) и 34,6% (54/363) ( $P = 0,527$ ). ЛУ МБТ к фторхинолонам чаще наблюдали в лечебном учреждении ФСИН, чем в гражданском ПТД - 14,1% (22/363) и 3% (1/67), соответственно ( $P = 0,118$ ).

**Оценка эффективности лечения** проводилась по срокам купирования клинических проявлений, частоты прекращения бактериовыделения методом микроскопии и посева мокроты, рассасывания инфильтративных изменений и закрытия полостей распада в легких.

Среди впервые выявленных больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН благоприятный исход достигнут у 74,4% (195/262) пациентов: клиническое излечение – 45,5% (165/363, стойкое улучшение – 26,7% (97/363), неблагоприятный исход отмечается в 1/3 случаев 27,8% (101/363), умерло 8,3% (30/363).

Бактериовыделение прекратилось к 3 месяцу у 42,6% (49/115) методом микроскопии, у 42,7% (73/171) методом посева. Наиболее часто методом посева прекращалось бактериовыделение за время лечения на 3-й месяц: у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции у 51,0% (105/206), а у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез у 40,6% (97/239) ( $P=0,0284$ ). Не абацилированы 33,5% (80/239) больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез и без ВИЧ-инфекции – у 11,2% (23/206) ( $P<0,001$ ) в лечебном учреждении ФСИН, в гражданском ПТД 48,9% (23/47) (Таблица 7).

Таблица 7 – Частота и сроки прекращения бактериовыделения по методу посева мокроты

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)
	$\chi^2$ ; р для DF=2	7,592; 0,022	4,626; 0,099	0,915; 0,633	0,329; 0,848	<b>9,935; 0,007</b>
	всего (n=362)*	66,0% (239)	40,6% (97)	16,7% (40)	9,2% (22)	33,5% (80)
2-я группа (n=67)		70,1% (47)	36,2% (17)	14,9% (7)	-	48,9% (23)
3-я группа (n=206)		100% (206)	51,0% (105)	30,6% (63)	7,3% (15)	11,2% (23)
$\chi^2$ ; р для DF=2		0,268; 0,303	6,295; 0,043	<b>13,9; 0,001</b>	4,814; 0,090	<b>43,7; &lt;0,001</b>

\* - один пациент отказался от сдачи мокроты в категоричной форме.

Наиболее часто происходит закрытие каверн у больных туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией на 3-й месяц лечения: в лечебном учреждении ФСИН у 25,4% (46/181) в отличие от больных с туберкулёзом без ВИЧ-инфекции во ФСИН –15,0% (31/206) ( $P=0,011$ ), в гражданском ПТД у 30,4% (14/46) (Таблица 8).

Таблица 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	1a (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)
	$\chi^2$ ; p для DF=2	<b>12,7; 0,002</b>	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)
$\chi^2$ ; p для DF=2		-	<b>8,987; 0,011</b>	<b>54,4; &lt;0,001</b>	<b>11,8; 0,003</b>	<b>59,9; &lt;0,001</b>

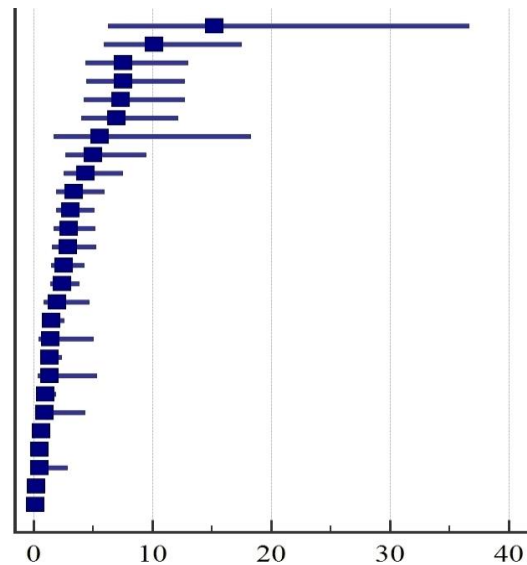
\* - только пациенты с поражением лёгочной ткани.

Установлено усиление ЛУ МБТ на фоне лечения у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН у 18,8% (45/239). Среди них у 50% (9/18) с хроническим течением туберкулеза ( $P < 0,001$ ). Наиболее часто (5,9%) (14/239) усиливалась ЛУ МБТ у пациентов с МЛУ МБТ в виде появления дополнительной ЛУ к препаратам резерва.

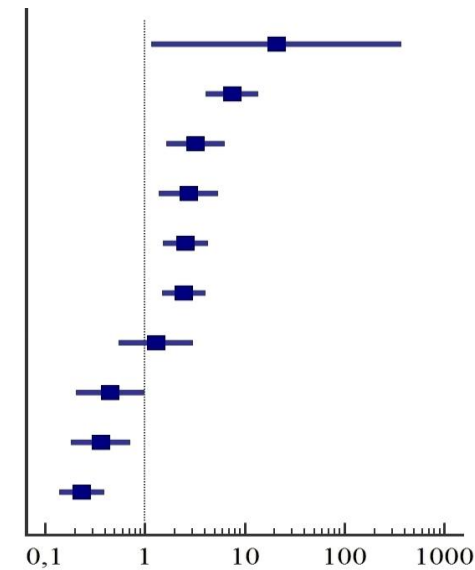
**Прогноз эффективности лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН** определяется на основании данных анамнеза заболевания и жизни, физикального исследования больного, результатов клинического анализа периферической крови и уровня CD4<sup>+</sup> лимфоцитов.

Шанс эффективного завершения лечения зависит от сочетания уровня гемоглобина, числа эритроцитов и СОЭ на 20,3%; от «социального» фактора (сочетание возраста, количества судимостей и общей длительности пребывания в МЛС) на 14,5%; от числа сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов на 13,1%; от числа моноцитов на 8,2%; индекса массы тела на 8,2%; от числа CD4<sup>+</sup> лимфоцитов на 7,5%.

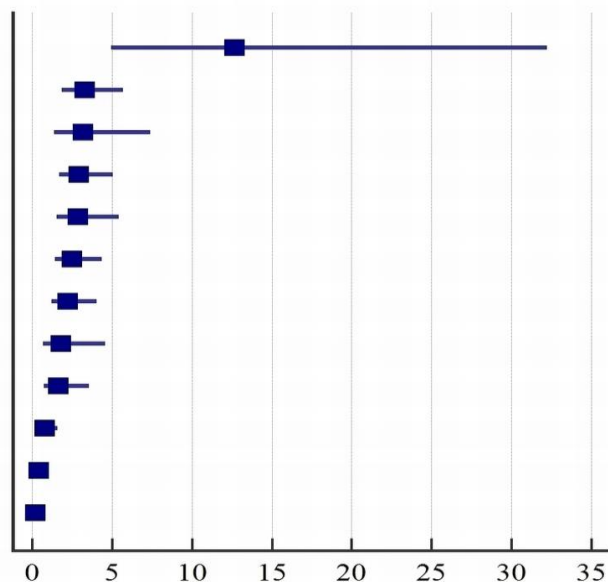
жидкий стул  
 выраженные клин. проявл.  
 похудание  
 одышка  
 снижение аппетита  
 температура  
 наличие жалоб  
 слабость  
 лимфаденопатия  
 головные боли  
 спленомегалия  
 острое начало заболевания  
 кашель с мокротой  
 боли в правом подреберье  
 гепатомегалия  
 озноб  
 потливость  
 микоз  
 боли в грудной клетке  
 кашель сухой  
 алкоголик  
 боли в поясничной области  
 наркоман  
 умеренные клин. проявл.  
 курение  
 слабые клин. проявл.  
 отсутствуют клин. проявления



каверна более 4 см в лёгких  
 каверны в лёгких  
 поражение 3-5 долей лёгких  
 двусторонние каверны в лёгких  
 поражение 1-2 долей лёгких  
 двусторонняя инфильтрация в лёгких  
 каверна 2-4 см в лёгких  
 каверна до 2 см в лёгких  
 каверна односторонняя  
 поражение 1-2 сегмента лёгких



МБТ(+)  
 ЛУ МБТ к О и Р ПТП  
 МБТ в микроскопии (3+)  
 МЛУ МБТ  
 МБТ в посеве (3+)  
 МЛУ МБТ к О и Р ПТП  
 МБТ в посеве (2+)  
 МБТ в микроскопии (2+)  
 МЛУ МБТ к О ПТП  
 ЛУ МБТ к О ПТП  
 ЛЧ МБТ  
 МБТ в посеве (1+)



осложнения  
 кандидоз ЖКТ  
 внелёгочные локализации

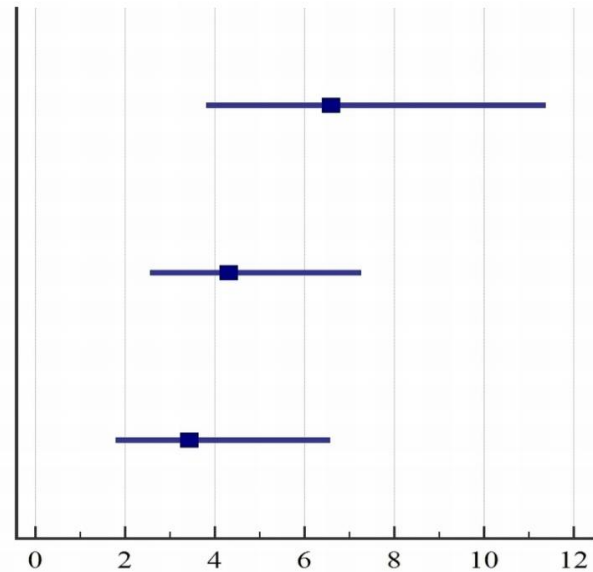


Рисунок 8 – Отношение шансов неэффективного лечения для признаков

Установлено, что вероятность неэффективного лечения при поступлении больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебное учреждение ФСИН, 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 (Рисунок 8).

Таблица 9 – Медиана показателей эффективности лечения больных туберкулезом с ЛЧ, МЛУ МБТ в зависимости от ВИЧ-статуса

	вид ЛУ	ВИЧ+		ВИЧ-		всего	
		основные ПТП	основные и резервные ПТП	основные ПТП	основные и резервные ПТП	ВИЧ+	ВИЧ-
Абациллирован по микроскопии (Ме) мес.	ЛУ МБТ	3	2	3	3	2	3
	МЛУ МБТ	4	4	5	4	4	5
ОР*	ЛУ МБТ	1,5		1,6		0,8	
	МЛУ МБТ	1,0		1,4		0,9	
Р	ЛУ МБТ	0,114		<b>0,021</b>		0,451	
	МЛУ МБТ	0,903		0,407		0,692	
Абациллирован по посеву (Ме) мес.	ЛУ МБТ	3	2	3	3	3	3
	МЛУ МБТ	4	4	5	4	4	5
ОР*	ЛУ МБТ	1,5		1,2		0,9	
	МЛУ МБТ	1,2		1,2		0,9	
Р	ЛУ МБТ	<b>0,039</b>		0,284		0,731	
	МЛУ МБТ	0,529		0,662		0,598	
Закрытие деструкции в лёгких (Ме) мес.	ЛУ МБТ	5	3	5	4	4	5
	МЛУ МБТ	8	3	7	5	5	6
ОР*	ЛУ МБТ	1,7		1,1		0,9	
	МЛУ МБТ	2,4		1,1		0,8	
Р	ЛУ МБТ	0,07		0,485		0,757	
	МЛУ МБТ	<b>0,001</b>		0,754		0,293	

ОР\*- отношение рисков (основные и резервные ПТП/ основные ПТП, ВИЧ+/ВИЧ-).

Особенностью проведения химиотерапии туберкулеза во ФСИН является возможность присоединения резервных препаратов из группы фторхинолонов и аминогликозидов больным коинфекцией ВИЧ/туберкулез с полостью деструкции и неизвестной ЛУ МБТ согласно ведомственных методических рекомендаций «Химиотерапия больных туберкулезом» - ГУИН Минюста РФ. 2002 г. Это позволило провести оценку стандартных режимов химиотерапии и режимов с добавлением резервных препаратов в аналогичных группах (Таблица 9).

Установлено, что прекращение бактериовыделения по микроскопии мокроты у больных с впервые выявленным ЛЧ туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в противотуберкулезном учреждении ФСИН при использовании в первичной схеме фторхинолона и аминогликозида будет более вероятным в 1,5 раза на 2-й месяц (Ме) ( $P=0,114$ ). По посеву мокроты более вероятно на 2-й месяц (Ме) в 1,5 раза, чем при использовании только основных ПТП ( $P=0,039$ ). Закрытие полости(-ей) распада более вероятным в 1,7 раза на 3-й месяц (Ме), чем при использовании только основных ПТП ( $P=0,07$ ). У впервые выявленных больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез с МЛУ МБТ прекращение бактериовыделения произойдет на 4-й месяц (Ме) ( $P=0,903$ ), по посеву мокроты - на 4-й месяц (Ме) (ОР=1,2) ( $P=0,529$ ), закрытие полости(-ей) распада более вероятно в 2,4 раза на 3-й месяц (Ме) при использовании основных ПТП в сочетании с резервными ( $P=0,001$ ) (Таблица 9).

**Установлены факторы, влияющие на смертность больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН.** С помощью множественной логистической регрессии исключены все признаки, кроме трёх: одышка ( $P=0,008$ ) (ОШ=4,4), головные боли ( $P=0,004$ ) (ОШ=3,59), кандидоз ЖКТ ( $P<0,0001$ ) (ОШ=9,99),  $\chi^2$  для предикторов = 76,184, ( $P < 0,0001$ ). При их сочетании вероятность летального исхода достигает 82,3%. Правильно классифицировано - 92,29%, при площади под кривой ROC (AUC) - 0,882 (Se - 0,0369, 95% ДИ - от 0,844 до 0,913) (Рисунок 9).

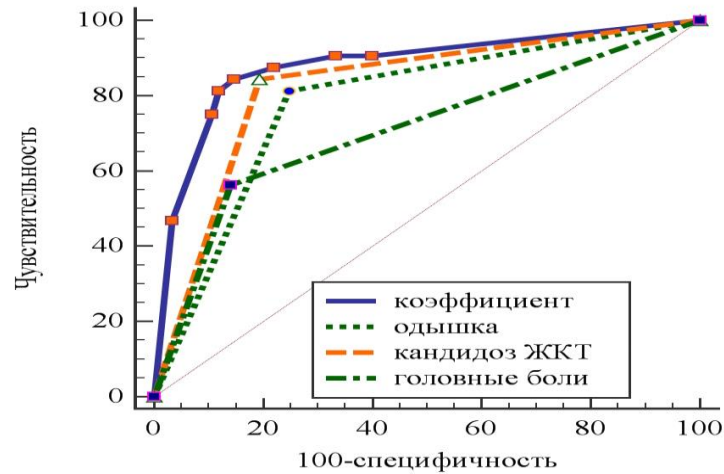


Рисунок 9 – ROC-кривые для признаков: одышка, головные боли, кандидоз ЖКТ

Предложена формула для расчёта вероятности летального исхода у больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН.

$$\text{Вероятность} = \frac{2,71828183^z}{1+2,71828183^z} \quad z = (-4,71364) + 1,27774x(\Gamma) + 1,39725x(O) + 2,30189x(K)$$

где «Г» - наличие головных болей при поступлении=1, отсутствие=0; «О» - наличие одышки=1, отсутствие=0; «К» - наличие кандидоза ЖКТ=1, отсутствие=0.

На основании полученных результатов разработан алгоритм, позволяющий проводить медицинскую сортировку больных с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в ЛИУ ФСИН для госпитализации в палату интенсивной терапии с последующей маршрутизацией в том числе в медицинские учреждения гражданского сектора после решения вопроса об освобождении из МЛС по состоянию здоровья досрочно (Схема 3).

Выявлены факторы частных коэффициентов смертельного исхода у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН. Выделено пять «скрытых» факторов, определяющих летальный исход больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН (Варимакс нормализованный, метод главных компонент).

Установлено, что вероятность наступления летального исхода у больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией при поступлении в стационар лечебного учреждения ФСИН, может быть определена на основании данных анамнеза



заболевания, жизни и результатов клинического анализа периферической крови, которые можно сгруппировать в факторы.

Шанс наступления летального исхода можно 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%.

Установлена длительность ВИЧ-инфекции для летального исхода с наибольшей чувствительностью и специфичностью, которая равна 2 годам (SE-90,0%, SP-33,0%, P=0,0186) (Рисунок 10).

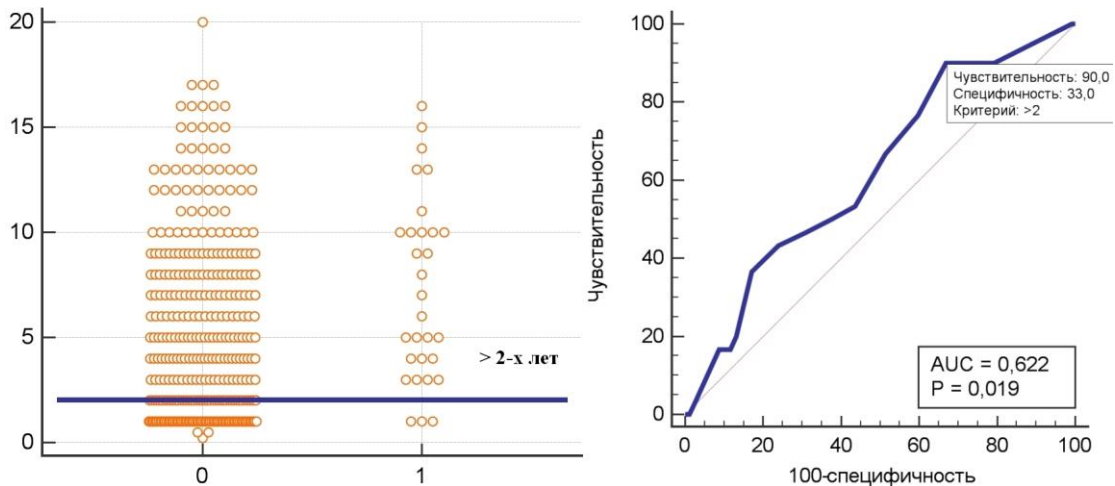


Рисунок 10 – Точка отсечения длительности ВИЧ-инфекции для летального исхода

Получены формулы для прогноза варианта исхода заболевания больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией при поступлении в лечебное учреждение ФСИН:

**благоприятный исход** =  $-91,2138 + 4,2971 \cdot (\text{ИМТ}) + 0,4426 \cdot (\text{«стаж» курения, лет}) + 0,5143 \cdot (\text{уровень гемоглобина, г/л}) + 0,6158 \cdot (\text{палочкоядерные нейтрофилы, \%}) + 0,4913 \cdot (\text{ЛТИ});$

**неблагоприятный исход** =  $-81,8053 + 3,9467 \cdot (\text{ИМТ}) + 0,4071 \cdot (\text{«стаж» курения, лет}) + 0,4724 \cdot (\text{уровень гемоглобина, г/л}) + 0,6861 \cdot (\text{палочкоядерные нейтрофилы, \%}) + 0,6630 \cdot (\text{ЛТИ});$

**прогрессирование** или хронизация =  $-91,9349 + 4,2025*(ИМТ) + 0,5119*(\text{«стаж» курения, лет}) + 0,5103*(\text{уровень гемоглобина, г/л}) + 0,5901*(\text{палочкоядерные нейтрофилы, \%}) + 0,5*(ЛТИ);$

(здесь ЛТИ – лейкоцитарный Т клеточный индекс).

**Установлена медиана частоты выживания больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией:** в гражданском противотуберкулезном диспансере – 59 дней, 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.

Таким образом, в результате проведенного комплексного исследования определены возможные пути совершенствования выявления, диагностики и лечения больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез, находящихся в условиях пенитенциарной системы. С использованием математических методов выявлены наиболее значимые дополнительные клинические симптомы. Они позволяют более эффективно проводить скрининговое обследование на туберкулез в условиях ФСИН. Установлены факторы, определяющие эффективность лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц, выживаемость и смертность больных. Разработаны и внедрены диагностические и лечебные алгоритмы, позволяющие улучшить результаты лечения и снизить летальность. Полученные результаты позволяют сделать заключение о возможности улучшения эпидемической ситуации по сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции в пенитенциарной системе Российской Федерации.

## **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% ( $P = 0,01$ ), милиарная 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  $CD_4^+$  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.

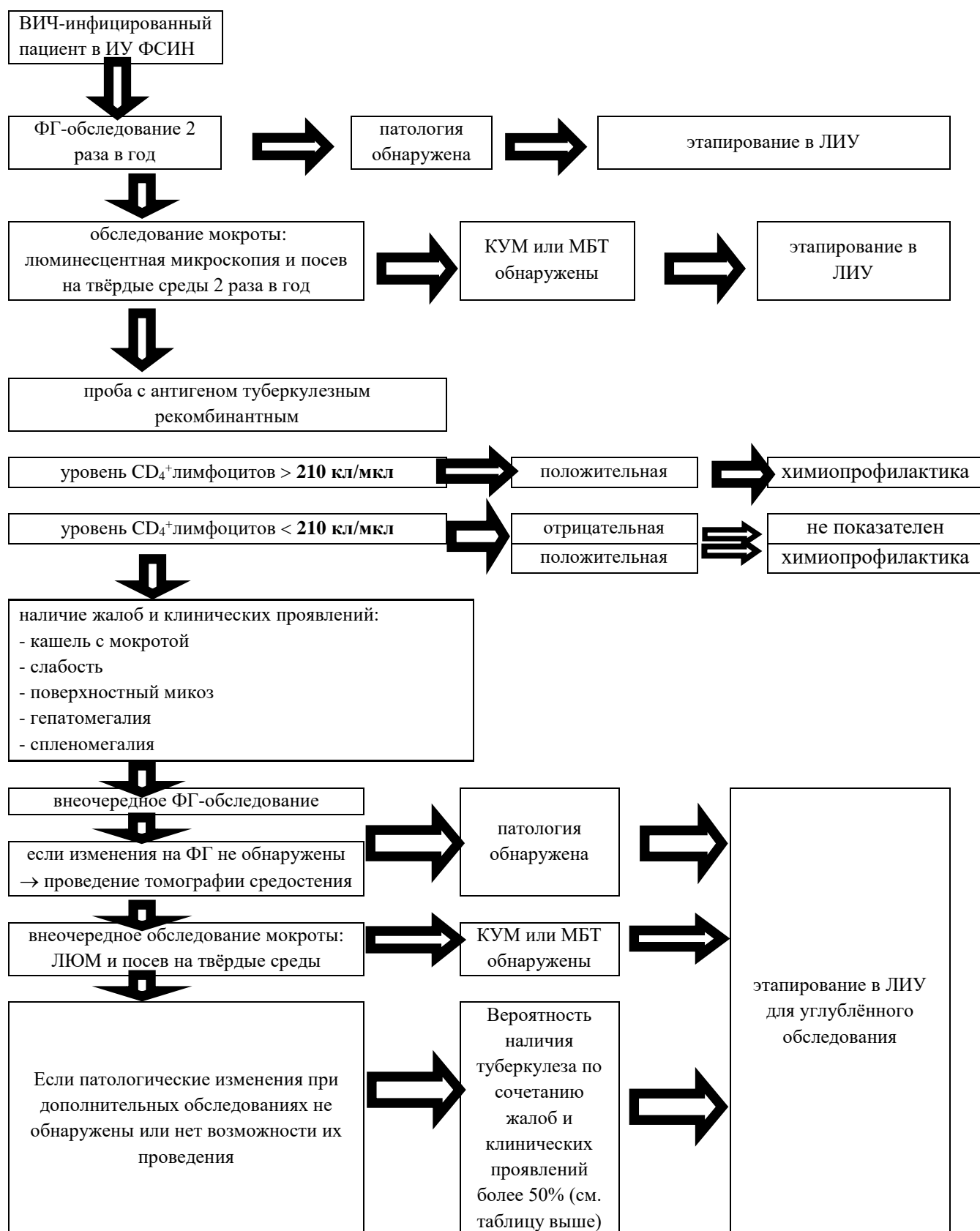
– Проводить обследование больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией с помощью молекулярно-генетических методов выявления возбудителя с одновременным определением лекарственной устойчивости.

– 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.

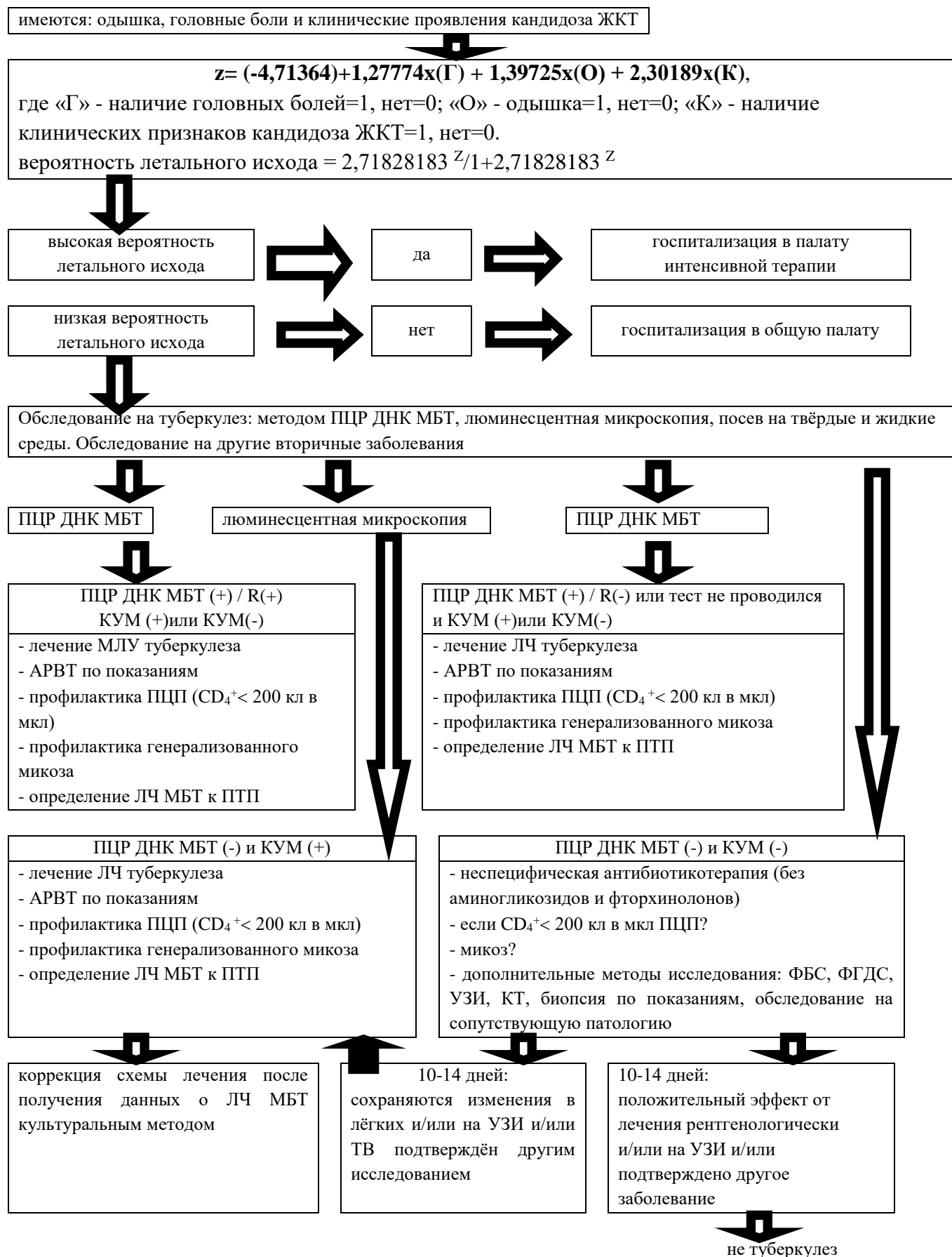
– Проводить медицинскую сортировку поступающих больных ВИЧ-инфекцией с применением разработанных алгоритмов и математических формул

для определения вероятности наличия туберкулеза и риска наступления быстрого летального исхода.

Схема 2 – Алгоритм выявления туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов в ИУ ФСИН:



### Схема 3 – Алгоритм диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов в ЛИУ ФСИН:



**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Боровицкий, В. С.** Течение фиброзно-кавернозного туберкулеза лёгких в пенитенциарных противотуберкулезных учреждениях Кировской области / В. С. Боровицкий, В. Ю. Мишин // **Пульмонология.** – 2011. – Т.21, № 2. – С. 64-67. [ВАК].
2. **Боровицкий, В. С.** Фиброзно-кавернозный туберкулез лёгких. Пенитенциарные аспекты / В. С. Боровицкий // **Туберкулез и болезни легких.** – 2012. – Т. 90, № 9. – С. 3 – 15. [ВАК].
3. **Боровицкий, В. С.** Сравнительная эффективность ПБ и стандартного I режима химиотерапии впервые выявленного туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных больных в лечебных учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний / В. С. Боровицкий // **Пульмонология.** – 2012. - № 5. - С. 50-52. [ВАК].
4. **Боровицкий, В. С.** Микозы у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом лёгких в лечебных учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний / В. С. Боровицкий // **Проблемы медицинской микологии.** – 2013. – № 1. – С. 20 – 21. [ВАК].
5. **Боровицкий, В. С.** ВИЧ и коинфекции в пенитенциарной системе / В. С. Боровицкий // **Вич-инфекция и иммуносупрессии.** – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 110 – 115. [ВАК].
6. **Боровицкий, В. С.** Региональная динамика лекарственной устойчивости у больных туберкулезом в пенитенциарной системе в 2007 – 2011 гг. (на примере Кировской области) / В. С. Боровицкий // **Пульмонология.** – 2013. – Т. 23, № 2. – С. 66-68. [ВАК].
7. **Боровицкий, В. С.** Функция внешнего дыхания у больных деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с наличием отягощающих факторов / В. С. Боровицкий // **Туберкулез и болезни легких.** – 2013. Т.91, № 9. – С. 34-36. [ВАК].



8. **Боровицкий, В. С.** Инфильтративный туберкулез легких в лечебно-исправительном учреждении ФСИН / В. С. Боровицкий // **Пульмонология.** – 2013. – Т. 23, № 4. – С. 68-72. [ВАК].
9. Индивидуальный и стандартный режимы химиотерапии у больных с впервые выявленным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, с позиций доказательной медицины в Российской Федерации / А. В. Мишина, В. Ю. Мишин, В. И. Митрушкина, И. П. Чернова, **В. С. Боровицкий** и др. // **Пульмонология.** – 2013. – Т. 23, № 4. – С. 61-67. [ВАК].
10. **Боровицкий, В. С.** Структура региональной лекарственной устойчивости популяции микобактерий туберкулеза в лечебном учреждении ФСИН / В. С. Боровицкий // **Пульмонология.** – 2013. – Т. 23, № 5. – С. 53-56. [ВАК].
11. **Боровицкий, В. С.** Эффективность и переносимость лечения по 2Б-режиму химиотерапии впервые выявленного деструктивного инфильтративного туберкулеза легких с использованием комбинированного противотуберкулезного препарата в лечебном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний / В. С. Боровицкий // **Пульмонология.** – 2013. – Т. 23, № 6. – С. 69-71. [ВАК].
12. **Боровицкий, В. С.** Опухоль Бушке-Левенштайна при ВИЧ-инфекции / В. С. Боровицкий // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.** – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 67-72. [ВАК].
13. **Боровицкий, В. С.,** Особенности диагностики хронической обструктивной болезни легких у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, отбывающих наказание в учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний России в Кировской области / **В. С. Боровицкий,** Е. В. Овчинникова, А. А. Халявина и др. // **Пульмонология.** – 2016. – Т. 26, №6. – С. 715-718. [ВАК].
14. **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. [Scopus].
15. **Боровицкий, В. С.** Структура, характеристика, возможности прогнозирования региональной лекарственной устойчивости у больных

туберкулезом, находящихся в лечебном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний России / В. С. Боровицкий // **Пульмонология**. – 2017. – Т.27, № 5. – С. 650-655. [Scopus].

16. **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. [Scopus].

17. **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. [Scopus].

18. **Боровицкий, В. С.** Структура грибковой инфекции у больных с впервые выявленным, с рецидивом, с хроническим течением туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН / В. С. Боровицкий, М. П. Разин, Е. О. Утенкова и др. // **Проблемы медицинской микологии**. – 2018. –Т. 20, № 4. – С. 20 – 23. [ВАК].

19. **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. [Scopus].

20. **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. [Scopus].

21. **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. [Scopus].

22. **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. [ВАК].
23. **Боровицкий, В. С.** Клинические факторы, связанные с неблагоприятным исходом у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией / **В. С. Боровицкий, М. В. Сеницын** // **Туберкулез и болезни легких.** – 2021. – Т. 99, № 10. – С. 28– 34. [Scopus].
24. Кондратенко, Е. М. Эффективность лечения туберкулеза лёгких в сочетании с ВИЧ-инфекцией в гражданском противотуберкулезном учреждении по гендерному признаку /Е. М. Кондратенко, **В. С. Боровицкий, Р. В. Макаров** // **Туберкулез и социально значимые заболевания.** – 2021. – Т. 9. - №4(36). – С. 54-61. [ВАК].

## ПАТЕНТЫ

1. **Патент на изобретение № 2729933**, Российская Федерация. Способ определения вероятности туберкулеза с сочетанной ВИЧ-инфекцией по пяти клиническим признакам / патентообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С., Разин М. П.** – 2019124928, заявл. 05.08.2019, **опубл. 13.08.2020, Бюллетень № 23.**
2. **Патент на изобретение № 2738211**, Российская Федерация. Способ определения вероятности неблагоприятного исхода у больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при поступлении в стационар Федеральной службы исполнения наказаний РФ по четырём клиническим признакам / патентообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С., Разин М. П.** – 2019137612, заявл. 21.11.2019, **опубл. 09.12.2020, Бюллетень № 34.**
3. **Патент на изобретение № 2742802**, Российская Федерация. Способ определения вероятности летального исхода у больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией при поступлении в стационар Федеральной службы исполнения

наказаний РФ по двум лабораторным показателям / патентообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С.**, Разин М. П. – 2020124983, заявл. 20.07.2020, **опубл. 10.02.2021**, **Бюллетень № 4**.

**4. Патент на изобретение № 2746527**, Российская Федерация. Способ определения вероятности туберкулеза в отличие от пневмонии по восьми показателям общего анализа крови / патентообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С.**, Сеницын М. В., Железнов Л. М., Разин М. П. – № 2020131104, заявл. 21.09.2020, **опубл. 15.04.2021**, **Бюллетень № 11**.

**5. Патент на изобретение №2746528**, Российская Федерация. Способ определения вероятности неблагоприятного исхода у больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний РФ по четырём клиническим и одному лабораторному признаку / патентообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С.**, Разин М. П. – 202013124, заявл. 21.09.2020, **опубл. 15.04.2021**, **Бюллетень № 11**.

#### **ПРОГРАММЫ ДЛЯ ЭВМ**

1. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019665494**, Российская Федерация. Определение вероятности наличия туберкулеза у осуждённого с ВИЧ-инфекцией в исправительном учреждении ФСИН по пяти клиническим проявлениям / правообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С.**, Разин М. П. – 2019618903, заявл. 19.07.2019, **опубл. 25.11.2019**, **Бюллетень № 12**.

2. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020614322**, Российская Федерация. Определение вероятности наступления летального исхода у больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией при поступлении в лечебное учреждение ФСИН по трём клиническим признакам / правообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С.**, Разин М. П. – 2020611775, заявл. 18.02.2020, **опубл. 31.03.2020**, **Бюллетень № 4**.

3. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020615125**, Российская Федерация. Определение вероятности эффективного лечения больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией при поступлении в лечебное учреждение ФСИН по трём клиническим признакам / правообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С.**, Разин М. П. – 2020611888, заявл. 21.02.2020, **опубл. 18.05.2020**, Бюллетень № 5.
4. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020612893**, Российская Федерация. Определение вероятности латентной туберкулезной инфекции у осуждённого в исправительном учреждении ФСИН / правообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С.**, Разин М. П. – 2020611708, заявл. 18.02.2020, **опубл. 05.03.2020**, Бюллетень № 3.
5. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020612670**, Российская Федерация. Определение вероятности множественной (включая широкую) лекарственной устойчивости микобактерий у больного при выявлении туберкулеза в лечебном учреждении ФСИН / правообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С.**, Разин М. П. – 2020611712, заявл. 18.02.2020, **опубл. 28.02.2020**, Бюллетень № 3.
6. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020612816** Российская Федерация. Определение вероятности наличия туберкулеза (дифференциальная диагностика туберкулеза и пневмонии) по трём клиническим признакам / правообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С.**, Разин М. П. – 2020611772, заявл. 18.02.2020, **опубл. 03.03.2020**, Бюллетень № 3.
7. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020612787**, Российская Федерация. Определение вероятности неблагоприятного прогноза у больного с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией при поступлении в лечебное учреждение ФСИН / правообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С.**, Разин М. П. – № 2020611825, заявл. 21.02.2020, **опубл. 03.03.2020**, Бюллетень № 3.

8. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020612975**, Российская Федерация. Определение вероятности неблагоприятного прогноза у больного с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией при поступлении в лечебное учреждение ФСИН по пяти клиническим и лабораторным признакам / правообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С.**, Разин М. П. – 2020611992, заявл. 26.02.2020, **опубл. 06.03.2020**, Бюллетень № 3.
9. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020612870**, Российская Федерация. Определение вероятности туберкулеза (дифференциальный диагноз туберкулёза и внебольничной пневмонии) по данным общего анализа крови у больного при поступлении в стационар / правообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С.**, Разин М. П. – 2020611926, заявл. 26.02.2020, **опубл. 05.03.2020**, Бюллетень № 3.
10. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020613464**, Российская Федерация. Определение вероятности множественной (включая широкую) лекарственной устойчивости микобактерий у больного при выявлении туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией по показателям общего анализа крови в лечебном учреждении ФСИН / правообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С.**, Разин М. П. – 2020611935, заявл. 26.02.2020, **опубл. 17.03.2020**, Бюллетень № 3.
11. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020613453**, Российская Федерация. Определение вероятности множественной (включая широкую) лекарственной устойчивости микобактерий у больного с ВИЧ-инфекцией при выявлении туберкулеза в лечебном учреждении ФСИН по двум клиническим признакам / правообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С.**, Разин М. П. – 2020611934, заявл. 26.02.2020, **опубл. 16.03.2020**, Бюллетень № 3.
12. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020612869**, Российская Федерация. Определение вероятности неблагоприятного прогноза у больного с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-

инфекцией при поступлении в лечебное учреждение ФСИН по показателям общего анализа крови и иммунограмме / правообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С.**, Разин М. П. – 2020611924, заявл. 26.02.2020, **опубл. 05.03.2020, Бюллетень № 3.**

13. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020612868**, Российская Федерация. Определение вероятности неблагоприятного прогноза у больного с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией при поступлении в лечебное учреждение ФСИН по показателям общего анализа крови / правообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С.**, Разин М. П. – 2020611921, заявл. 26.02.2020, **опубл. 05.03.2020, Бюллетень № 3.**

14. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020615356**, Российская Федерация. Определение вероятности туберкулеза (дифференциальный диагноз туберкулёза и внебольничной пневмонии) по уровню гемоглобина и числу моноцитов в крови у больного при поступлении в стационар / правообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С.**, Разин М. П. – 2020614502, заявл. 21.04.2020, **опубл. 21.05.2020, Бюллетень № 6.**

15. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020615355**, Российская Федерация. Прогноз вероятного летального исхода у больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией в гражданском учреждении здравоохранения по двум клиническим признакам / правообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С.**, Разин М. П. – 2020614503, заявл. 21.04.2020, **опубл. 21.05.2020, Бюллетень № 6.**

16. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020615445**, Российская Федерация. Определение вероятности туберкулеза (дифференциальный диагноз туберкулёза и внебольничной пневмонии) по уровню гемоглобина, числу моноцитов и лейкоцитов в крови у больного при поступлении в стационар / правообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С.**, Разин М. П. – 2020614325, заявл. 24.04.2020, **опубл.**

**22.05.2020, Бюллетень № 6.**

17. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020615347**, Российская Федерация. Определение вероятности множественной (включая широкую) лекарственной устойчивости микобактерий при выявлении туберкулеза по данным общего анализа крови у больного без ВИЧ-инфекции / правообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С.**, Разин М. П. – 2020614295, заявл. 24.04.2020, **опубл. 21.05.2020, Бюллетень № 6.**

18. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020615489**, Российская Федерация. Определение вероятности инфицирования туберкулёзом пациента с ВИЧ-инфекцией по данным четырёх клинических и лабораторных исследований / правообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С.**, Разин М. П. – 2020614290, заявл. 24.04.2020, **опубл. 25.05.2020, Бюллетень № 6.**

19. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020615491**, Российская Федерация. Определение вероятности туберкулёза (дифференциальный диагноз туберкулёза и внебольничной пневмонии) по пяти клиническим проявлениям с наибольшей чувствительностью и специфичностью у больного при поступлении в стационар / правообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С.**, Разин М. П. – 2020614283, заявл. 24.04.2020, **опубл. 25.05.2020, Бюллетень № 6.**

20. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020615492**, Российская Федерация. Определение вероятности туберкулёза (дифференциальный диагноз туберкулёза и внебольничной пневмонии) по 13 клиническим признакам / правообладатель ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России // авторы: **Боровицкий В. С.**, Разин М. П. – 2020614287, заявл. 24.04.2020, **опубл. 25.05.2020, Бюллетень № 6.**



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

«ТБ» - туберкулезная больница	СОЭ – скорость оседания эритроцитов
АРВТ - антиретровирусная терапия	СИЗО - следственный изолятор
АТР – антиген туберкулезный рекомбинантный «Диаскинтест®»	ТВГЛУ - туберкулез внутригрудных лимфатических узлов
ВИЧ - вирус иммунодефицита человека	ТПЛУ - туберкулез периферических лимфатических узлов
ВСВИ – воспалительный синдром восстановления иммунитета	ТКФ(ТМФ) - точный критерий Фишер
ГДУ – группа диспансерного учёта (наблюдения)	УИС – уголовно-исполнительная система
ДИ – доверительный интервал	ФКУЗ – федеральное казённое учреждение здравоохранения
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота	ФСИН – федеральная служба исполнения наказаний
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	ШЛУ - широкая лекарственная устойчивость
КУМ – кислотоустойчивые микобактерии	Am - амикацин
ЛЮМ – люминесцентная микроскопия	AUC – площадь под кривой
мг – миллиграмм	Сар - капреомицин
мкл – микролитр	Cs - циклосерин
мл – миллилитр	DF – число степеней свободы
ИК - исправительная колония	E - этамбутол
ИУ – исправительное учреждение	Fq - фторхинолон(ы)
ИПП - искусственный пневмоперитонеум	H - изониазид
КЖ – качество жизни	HBV - вирус гепатита «В»
КУМ – кислотоустойчивые микобактерии	HCV – вирус гепатита «С»
ЛИУ - лечебно-исправительное учреждение	K - канамицин
ЛТИ – латентная туберкулезная инфекция	Lfl - левофлоксацин
ЛУ - лекарственная устойчивость (лекарственно устойчивый)	LQ – верхний квартиль
ЛЧ - лекарственная чувствительность (лекарственно чувствительный)	max – наибольшее значение
МБТ - микобактерия(и) туберкулеза	Me - медиана
МЛС – места лишения свободы	min – наименьшее значение
МЛУ - множественная лекарственная устойчивость	Ofl - офлоксацин
МР - монорезистентность	Pas-пара-аминосалицилат натрия (ПАСК)
МСЧ – медико-санитарная часть	Pt (Eth) - протионамид (этионамид)
О и Р ПТП – основные и резервные противотуберкулезные препараты	R - рифампицин
О ПТП – основные противотуберкулезные препараты	Rb - рифабутин
ОР – относительный риск	S – стрептомицин
ОШ – отношение шансов	Se – среднеквадратическая (стандартная) ошибка. по Делонг и др.
ПР - полирезистентность	SE – чувствительность
ПТП - противотуберкулёзные препараты	SP - специфичность
ПТД – противотуберкулёзный диспансер	UQ – нижний квартиль
ПЦП – пневмоцистная пневмония	Z – пиразинамид
РНК - рибонуклеиновая кислота	25-75% - межквартильный интервал