

УДК 616-002.5:616.98:578.828+616-079.3

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-87-97>

## СКРИНИНГОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ОСУЖДЕННЫХ В ИСПРАВИТЕЛЬНОМ УЧРЕЖДЕНИИ ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ИСПОЛНЕНИЯ НАКАЗАНИЙ

© В. С. Боровицкий

Филиал «Туберкулезная больница» ФКУЗ «Медико-санитарная часть № 43» ФСИН, г. Кирово-Чепецк, Россия  
Кировский государственный медицинский университет, г. Киров, Россия

**Цель.** Выявить основные клинические признаки, позволяющие с высокой степенью вероятности в дальнейшем обнаружить развитие туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией в исправительном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний (ФСИН).

**Материалы и методы:** 569 больных туберкулезом, с ВИЧ-инфекцией — 363, без ВИЧ-инфекции — 206 заключенных. Возраст: от 18 до 62 лет.

**Результаты и их обсуждение.** В данном исследовании мы выявили высоковероятные клинические признаки наличия туберкулеза у ВИЧ-инфицированных: слабость, кашель с мокротой, клинические проявления микоза, гепатомегалия и лимфаденопатия. Чувствительность обнаружения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией для жалобы на слабость составила 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 клинических проявлений дает чувствительность 94,6% при специфичности 81,9%. Процент правильно классифицированных случаев по данной модели составляет 88,93%, при площади под кривой ROC (AUC) 0,963.

**Ключевые слова:** туберкулез, ВИЧ-инфекция, Федеральная служба исполнения наказаний

Контакт: Боровицкий Владислав Семенович, [qwertyuiop54@yandex.ru](mailto:qwertyuiop54@yandex.ru)

## SCREENING CLINICAL SIGNS OF TB IN HIV-INFECTED CONVICTS IN CORRECTIONAL FACILITIES FEDERAL PENITENTIARY SERVICE

Vladislav S. Borovitsky

Branch «Tuberculosis hospital» Federal State Institution of Health Care Medical-sanitary part No 43 of Federal penitentiary service, Kirovo-Chepetsk, Russia  
Kirov State Medical University, Kirov, Russia

**Aim.** To identify the main clinical signs that make it possible to further detect the development of tuberculosis in patients with HIV infection in a correctional facility of the Federal Penitentiary Service with a high degree of probability.

**Materials and methods:** 569 patients with tuberculosis, 363 with HIV infection, and 206 prisoners without HIV infection. Age: from 18 to 62 years old.

**Results.** In this study, we have identified highly probable clinical symptoms in HIV-infected prisoners in the presence of tuberculosis and weakness, cough, clinical manifestations of mycosis, hepatomegaly and lymphadenopathy. The sensitivity of detecting tuberculosis in patients with HIV infection for complaints of weakness — 61,2%, specificity — 57,3%, cough with sputum — 67,8 and 51,0%, clinical manifestation of mycosis — 95,6 and 80,6%, hepatomegaly — 48,8 and 100%, lymphadenopathy — 50,4 and 100,0%, respectively. The combined combination of these clinical manifestations gives a sensitivity of 94,6% with 81,9% specificity. The percentage of correctly classified cases according to this model is 88,93%, with the area under the ROC curve (AUC) — 0,963.

**Key words:** tuberculosis, HIV infection, the Federal Penitentiary Service

Contact: Borovitsky Vladislav Semenovich, [qwertyuiop54@yandex.ru](mailto:qwertyuiop54@yandex.ru)

**Конфликт интересов:** автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Боровицкий В.С. Скрининговые клинические признаки туберкулеза у ВИЧ-инфицированных осужденных в исправительном учреждении федеральной службы исполнения наказаний // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 4. С. 87–97, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-87-97>.

**Conflict of interest:** the author state that there is no potential conflict of interest.

**For citation:** Borovitsky V.S. Screening clinical signs of TB in HIV-infected convicts in correctional facilities federal penitentiary service // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020. Vol. 12, No. 4. P. 87–97, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-87-97>.

**Введение.** При выявлении туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции велика опасность неблагоприятного исхода в связи с атипичным течением, «масками» других инфекционных заболеваний, появлением осложнений (дыхательная недостаточность, инфекционно-токсический шок, гипертермия и др.) и/или присоединении вторичных инфекций. Однако даже при доставке пациента «скорой помощью» в стационар крупной городской больницы Е. А. Бородулина и соавт. отмечают сложность выявления туберкулеза с ВИЧ-инфекцией под «маской» гриппа [1] в многопрофильной клинике. В условиях ФСИН транспортная ситуация может быть иной. Исправительные учреждения находятся подчас за многие сотни километров от лечебно-исправительного учреждения, поэтому на первое место встает вопрос быстрого и простого клинического, а не инструментального выявления ВИЧ-инфицированных осужденных с подозрением на туберкулез и их этапирование в лечебное исправительное учреждение. Есть данные, что 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 трех лет. Большинство пациентов имеют генерализованный процесс с внелегочным поражением — 80,6% [2]. К тому же авторы подчеркивают, что большое внимание к рентгенологическому скринингу осужденных и подозреваемых из-за атипичного течения туберкулеза при ВИЧ-инфекции приводит к частым ошибкам, неэффективному лечению и формированию МЛУ МБТ [3]. Для сравнения период от появления симптомов туберкулеза при ВИЧ-инфекции до установления диагноза в общегражданской популяции населения составляет в среднем 2,3–2,4 месяца (не лет!), при этом 81,7% пациентов обратились с клиническими жалобами на состояние здоровья [4]. В другом исследовании срок с момента выявления поражения позвоночника у ВИЧ-инфицированных до госпитализации составил  $2,4 \pm 0,4$  месяца [5], это в гражданском лечебном учреждении. Выявлению тубер-

кулеза у ВИЧ-инфицированных осужденных при скрининговом флюорографическом исследовании 2 раза в год посвящена работа И. Ю. Мастеровой и соавт. В итоге это позволило выявлять туберкулез только у 55,0% больных с ВИЧ-инфекцией, а среди пациентов с числом CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл — лишь у 45,5%. Среди них доля пациентов, выявленных по скринингу, составила 70,8%, что ниже показателя в группе больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции (84,4%) [6]. В настоящее время активно развивается сегмент исследования возможностей диагностики туберкулеза по обнаружению различных биомаркеров в жидкостях организма. Есть точка зрения: так как уровни в плазме крови анти- $\alpha$ -кристаллина, антилипоарабиноманнана анти-трегалозоб,6'-димиколата и антигена к противотуберкулезному гликолипиду выше у пациентов с активным туберкулезом по сравнению с ЛТИ и группой контроля, то последние можно использовать для уточнения диагноза, но только анти- $\alpha$ -кристаллин для активного туберкулеза, другие же перекрестно реагируют на другую микобактериальную инфекцию [7]. Данные биомаркеры: CD14, SEPP1, PGLYRP2, PFN1, VASN, CPN2, TAGLN2, IGFBP6 — у ВИЧ-инфицированных пациентов позволяют с высокой точностью дифференцировать активный туберкулез от других заболеваний легких [8]. В настоящее время предложено использовать в качестве маркеров активного туберкулеза микро-РНК МБТ, циркулирующие в крови у больных людей [9], а также дыхательный уреазный тест [10]. При выраженном иммунодефиците предлагают использовать для выявления туберкулеза при ВИЧ-инфекции LAM-ELISA, основанный на выявлении липоарабиноманнана клеточной стенки бактерий рода *Mycobacterium* в моче. Чувствительность теста возрастает по мере уменьшения числа CD4-лимфоцитов, она максимальна при количестве CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл и составляет 67% [11].

Таким образом, вопрос о выявлении туберкулеза у пациентов в исправительных учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний

(ФСИН) России с использованием простых и эффективных методов в настоящее время остается открытым.

**Цель** одноцентрового ретроспективного сплошного исследования: обнаружить основные клинические признаки, позволяющие с высокой степенью вероятности выявить развитие туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией в исправительном учреждении ФСИН.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось в филиале «Туберкулезная больница» ФКУЗ Медико-санитарная часть № 43 ФСИН. Объект изучения — 568 осужденных с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией 4Б, 4В и 5 стадии и без ВИЧ-инфекции, поступившие на лечение в стационар с 1999 по 2017 г. Пациенты разделены на две группы: 1-я группа — 363 ВИЧ-инфицированных пациента (63,8%) с туберкулезом; 2-я группа — 206 пациентов (36,2%) с туберкулезом без ВИЧ-инфекции.

Среди пациентов 1-й группы 262 (72,2%) были с впервые выявленным туберкулезом, 65 (17,9%) — с рецидивом туберкулеза, 36 человек (9,9%) — с хроническим течением туберкулеза.

В 1-й группе диагноз был подтвержден микробиологическим (посев мокроты или иных жидкостей на твердые или жидкие среды), рентгенологическим или методом ДНК-диагностики. Во 2-й группе диагноз был подтвержден только микробиологически.

Мы разделили больных по степени выраженности клинических проявлений: клинические проявления отсутствуют, слабо выражены, умеренные и выраженные. Длительность ВИЧ-инфекции у больных 1-й группы составила от 2 мес до 20 лет (Me, 25–75%: 5, 2–9), уровень CD3-лимфоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ) составлял от 0,015 до 4,334 (1,42; 0,86–2,065), уровень CD4-лимфоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ) — от 0,002 до 1,59 (0,303; 0,13–0,484), уровень CD4-лимфоцитов (%) — от 0,4 до 55 (18; 10–26), уровень CD8-лимфоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ) — от 0,008 до 3,628 (1,03; 0,588–1,5), соотношение CD4/CD8-лимфоцитов — от 0,01 до 2,7 (0,3; 0,17–0,49), ЛТИ — от 0,5 до 53 (4,1; 3,0–6,2), Уровень РНК ВИЧ (копий в мкл) — от отсутствия до 21 747 862 (56 000; 3418–295 596). Другие характеристики групп (Me); 25–75% или % абс.) представлены далее. В 1-й и 2-й группе возраст составлял 32 (28–37) и 31 (25–39) год, ИМТ — 21,9 (20,2–23,8) и 21,6 (20,4–22,9), были курильщиками 98,6% (358/363) и 96,6% (199/206), с длительностью курения 20 (15–21) и 17 (11–22) лет, зло-

употребляли алкоголем 13,8% (50/363) и 22,3% (46/206) ( $p=0,012$ ), ранее употребляли наркотики 91,7% (333/363) и 20,4% (42/206) ( $p<0,0001$ ), число судимостей 3 (2–4) и 2 (1–3), срок пребывания в местах лишения свободы 6 (2,5–10) и 4 (2–8) лет ( $p=0,003$ ), уровень гемоглобина в крови (г/л) 138 (122–148) и 142 (132–151) ( $p=0,0005$ ), эритроцитов ( $\times 10^{12}/\text{л}$ ) — 4,42 (4,0–4,74) и 4,55 (4,28–4,74) ( $p=0,015$ ), лейкоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ) — 5,4 (4,2–6,8) и 6,6 (5,2–8,2) ( $p<0,0001$ ), палочкоядерных нейтрофилов — 6% (3–10) и 4% (2–8) ( $p=0,0002$ ), сегментоядерных нейтрофилов — 48% (39–56) и 54% (47–61) ( $p<0,0001$ ), лимфоцитов — 34% (25–41) и 29% (23–35) ( $p=0,0003$ ), эозинофилов — 3% (2–5) и 3% (2–4), моноцитов — 7% (5–10) и 7% (5–10), СОЭ — 22% (10–41) и 17% (8–30) мм/ч ( $p=0,001$ ).

Таким образом, исследованные группы статистически значимо различались по всем показателям, кроме: возраста, ИМТ, отношению к курению, числу эозинофилов и моноцитов в формуле крови.

Распределение больных в исследованных группах по клиническим формам было следующее. В 1-й группе: диссеминированный — 9,1% (33/363), инфильтративный — 62,8% (228/363), очаговый — 17,6% (64/363), милиарный, туберкулема, фиброзно-кавернозный и туберкулез периферических лимфоузлов по 1,1% (4/363), казеозная пневмония — 0,6% (2/363), экссудативный плеврит — 1,4% (5/363), ТВГЛУ — 2,8% (10/363), туберкулез бронхов — 0,8% (3/363), брюшины и позвоночника — по 0,3% (1/363), во 2-й группе — инфильтративный — 100%.

Распределение больных в наблюдаемых группах по частоте и характеру лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ методом посева было следующее. В 1-й группе МБТ были выявлены при посеве у 66,0% (239/363), во 2-й у 100% (206), из них лекарственно устойчивые (ЛУ) МБТ у 65,3% и 57,8%, из них с монорезистентностью МБТ 9,0% и 18,5% ( $p=0,033$ ), с полирезистентностью МБТ 21,2% и 28,6%, с множественной и широкой ЛУ МБТ 69,9% и 52,9% ( $p=0,004$ ).

Статистические методы. Для статистического анализа набранного клинического материала была подготовлена база данных в табличном процессоре «Excel Microsoft® 2002 (10.2701.2625)». Анализ данных проводился в программах: Medcalc® (MedCalc Statistical Software version 17.1, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2017), STATISTICA 6 (StatSoft, Inc. 2001).

STATISTICA, [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com)). Все количественные данные проверялись нами на нормальность распределения с помощью критерия Д'Агостино–Пирсона. Предположение о нормальности было отклонено практически для всех показателей, поэтому данные представлены в виде: медиана (Me), верхний (75-й перцентиль) и нижний (25-й перцентиль) квартили (LQ-UQ) — (Me; 25–75%). Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряженности по критерию Пирсона ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса на непрерывность для числа степеней свободы  $df=1$ . Критерий Манна–Уитни нами использовался для определения статистически значимого различия положения медианы двух независимых выборок. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Нами используются понятия: риск — вероятность обнаружения клинического признака у больного с ВИЧ-инфекцией с развивающимся туберкулезом и без него, относительный риск (ОР) — отношение двух абсолютных рисков в исследуемой группе (1-я) и в группе сравнения (2-я), шанс — вероятность наличия клинического признака у больного по сравнению с вероятностью, что клинический признак отсутствует, отношение шансов (ОШ) — частое от деления одного значения шансов на другое [12, 13].

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 выявленных клинических признаков и данных объективного исследования (см. далее). При этом нами кашлем сухим или с мокротой считался форсированный толчкообразный звучный выдох после преодоления воздухом препятствия — закрытой голосовой щели, с выделением мокроты любого вида в объеме более 50 мл в сутки, появившийся более недели назад; микозом — клинические проявления поверхностного микоза в виде поражения кожи, видимых слизистых оболочек у пациента, независимо от его этиологической принадлежности; гепатомегалией — увеличение размеров печени любой степени выраженности по Курлову; лимфаденопатией — состояние, характеризующееся увеличением лимфатических лимфоузлов локальной или распространенной группы любой формы (включая

свищевую); спленомегалией — увеличение размеров селезенки при объективном исследовании. Жалобы на озноб, снижение аппетита, жидкий стул, боли различного характера и локализации, снижение аппетита, характер начала заболевания (острое: в течение суток или постепенное), наличие повышенной температуры тела, потливости, похудания (более 1 кг за 1 месяц), одышки (ЧДД более 20 в минуту), наличия или отсутствия жалоб при поступлении в стационар. Слабость — субъективное ощущение больным общего упадка сил, оценивалась по Т. И. Ионовой и соавт. (2016) [14], во внимание принималась любая степень выраженности слабости. Также в расчет принималась степень выраженности клинических проявлений и наличие аускультативных феноменов.

Для исследования сопряженности признаков нами использовался V-критерий Крамера, который представляет собой модификацию критерия Фишера [15, 16].

Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли независимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков использовалась модель логистической регрессии 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 путем 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 пациентов, 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 определенных условий, а имен-

но: 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 — клинический признак выявлен у больного с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, 0 — не выявлен.

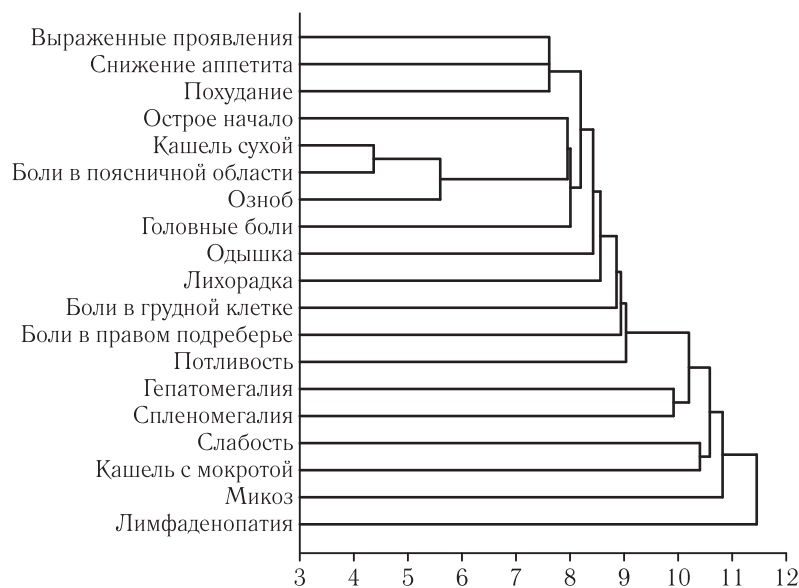
Качество полученной модели оценивалось с помощью чувствительности и специфичности, а также по значению площади под ROC-кривой. Сравнение диагностических признаков между собой проводилось на основе расчета площади под каждой ROC-кривой. Для оценки качества модели по площади под ROC-кривой мы использовали экспертную шкалу из [17]. Критерием порога отсечения было требование максимальной чувствительности и специфичности модели [18].

Наши результаты были использованы для построения модели предсказания возможного риска выявления туберкулеза у больных с сочетан-

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, нами по массиву данных предварительно проводился разведочный анализ. При построении модели логистической регрессии использовался метод пошагового исключения признаков.

**Результаты и их обсуждение.** При вычислении показателей отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) клинических проявлений туберкулеза и данных осмотра у больных с ВИЧ(+) в сравнении с ВИЧ(-) нами выявлен массив признаков с высокой статистической значимостью. Мы его редуцировали и выявили признаки с максимальным уровнем чувствительности, специфичности и ОШ. Взаимосвязь данных клинических проявлений туберкулеза при сочетании с ВИЧ-инфекцией для большей наглядности представлена на рис. 1.



**Рис. 1.** Взаимосвязь клинических проявлений туберкулеза у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией по данным кластерного анализа

**Fig. 1.** The relationship of clinical manifestations of tuberculosis in patients with concomitant HIV infection according to cluster analysis

ной ВИЧ-инфекцией, отбывающих наказание в исправительном 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.

На рис. 1 наглядно представлено взаимосвязь жалоб и клинических проявлений у больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией. Однако здесь 19 признаков. Необходимо продолжить уменьшение, поэтому для определения факторов, связанных с выявлением туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, и для построения диагностического

правила нами получено 30 уравнений логистической регрессии, позволяющих оценить риск вероятного выявления туберкулеза у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией. Интересующим нас событием является следующий результат: выявление туберкулеза у больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией. По правилу «большого пальца» максимальное число предикторов, включенных в модель, в нашем исследовании не должно быть больше 36. Из 30 исследованных признаков у пациентов были выявлены пять предикторов (то есть нами проведено уменьшение числа признаков с 19 и 30 до пяти) с наибольшим весом (табл. 1, рис. 2, 3).

логистической регрессии применяли способ с пошаговым исключением признаков. Мы исключили все признаки, кроме пяти: слабость, кашель с мокротой, клинические проявления микоза, гепатомегалия, лимфаденопатия. Результат представлен в табл. 1.

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

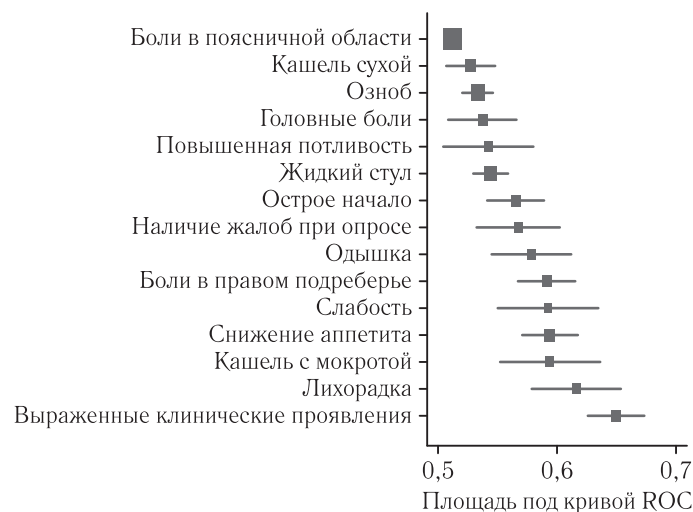
Таблица 1

**Общая подгонка модели для признаков: слабость, кашель с мокротой, клинические проявления микоза, гепатомегалия, лимфаденопатия**

Table 1

**General model fitting for signs: weakness, cough with sputum, clinical manifestations of mycosis, hepatomegaly, lymphadenopathy**

Признак	Значение
Логарифмическое правдоподобие $-2$ нулевой модели	782,249
Логарифмическое правдоподобие $-2$ полной модели	275,402
Хи-квадрат	506,848
DF	5
Уровень значимости	$p < 0,0001$
Критерий Кокса и Шелла $R_2$	0,5897
Критерий Нэйджелкерка $R_2$	0,7893

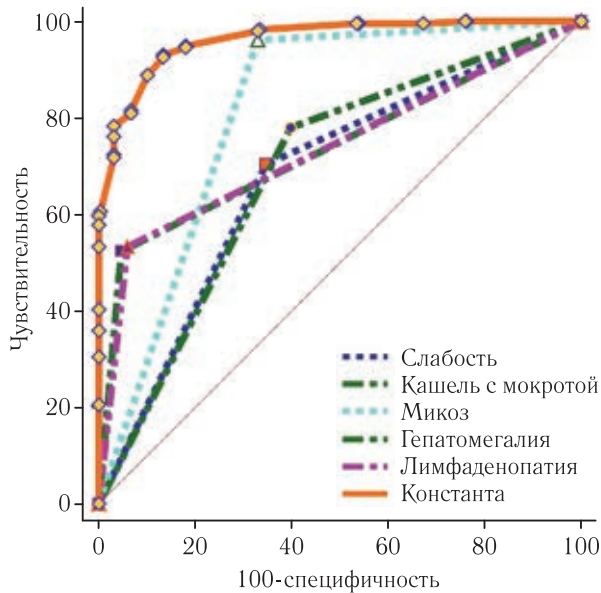


**Рис. 2.** Соотношение площади под кривой и стандартной ошибки клинических проявлений туберкулеза у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией по данным бинарной логистической регрессии

**Fig. 2.** Ratio of area under the curve and standard error of clinical manifestations of tuberculosis in patients with concomitant HIV infection according to binary logistic regression

Наши результаты были использованы для построения модели предсказания риска выявления туберкулеза у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией. При построении модели множественной

модель. В качестве начального значения для  $-2LL$  применяется значение, которое получается для регрессионной модели, содержащей только константы. После добавления переменных влияния



**Рис. 3.** ROC-кривые для признаков: слабость, кашель с мокротой, клинические проявления микоза, гепатомегалия, лимфаденопатия и коэффициент  $\beta$  (константа) — предсказательной вероятности для сочетания данных предикторов

**Fig. 3.** ROC curves for signs: weakness, cough with sputum, clinical manifestations of mycosis, hepatomegaly, lymphadenopathy and coefficient  $\beta$  (constant) — the predictive probability for the combination of these predictors

(см. табл. 1) значение  $-2LL$  равно 275,402. Это значение на 506,848 меньше, чем начальное. Подобное снижение величины означает улучшение

сией, объяснимая с помощью логистической регрессии, в данном примере составляет 78,93%.

Как следует из табл. 1,  $\chi^2$  для предиктора равен 506,848, при 5 степенях свободы ( $p < 0,0001$ ): это означает, что предиктор связан с предсказанием риска выявления туберкулеза у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией. В табл. 2 суммирована информация о каждой переменной в модели.

Проверка значимости отличия коэффициентов от нуля проводится при помощи статистики Вальда, использующей распределение  $\chi^2$ , которая представляет собой квадрат отношения соответствующего коэффициента к его стандартной ошибке.

В нашем случае получились: сверхзначимый коэффициент = 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.

Как следует из табл. 2, согласно данной модели при отсутствии слабости шанс выявления туберкулеза у больного с ВИЧ-инфекцией, снижается в 0,14 раза. Это при условии фиксации других факторов. Аналогично, при отсутствии кашля с мокротой шанс выявления туберкулеза снижается в 0,11 раза. При отсутствии клинических проявлений микоза шанс выявления туберкулеза снижается в 0,01 раза.

Таблица 2

#### Коэффициенты и среднеквадратические ошибки модели

Table 2

#### Coefficients and mean square errors of the model

Переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка	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					

ние; разность обозначается как величина хи-квадрат ( $\chi^2$ ) и является очень значимой. Это означает, что начальная модель после добавления переменных претерпела значительное улучшение.

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, показывают долю влияния всех факторных признаков на дисперсию зависимой переменной, то есть часть диспер-

С другой стороны, при наличии гепатомегалии шанс выявления туберкулеза увеличивается в 13 раз. При наличии лимфаденопатии в 6 раз.

Процент правильно классифицированных случаев по данной модели составляет 88,93%, при площади под кривой ROC (AUC) — 0,963 (среднеквадратическая ошибка — 0,007, 95% интервал доверия — от 0,944 до 0,977) (см. рис. 3). В нашей модели AUC=0,963, что говорит об отличном качестве модели.

Как наглядно представлено на рис. 3, 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 клинических проявлений дает чувствительность — 94,6% при 81,9% специфичности.

Таким образом, постоянная  $z$  является результатом вычислений для конкретного пациента по уравнению логистической регрессии. Проверка гипотезы адекватности фактических и предсказанных значений с помощью критерия Хосмера–Лемешова дает 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 от высокой степени согласованности модели (принято считать, что при  $p>0,05$  модель адекватно описывает данные). По большому счету, критерий Хосмера–Лемешова — это оценка согласия модели с реально существующими в выборке частотами. В данном случае мы имеем вполне адекватную модель.

Наиболее интересным и имеющим практическую значимость является уравнение логистиче-

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

$z = 2,4124 + -1,93642 \times (\text{отсутствие слабости}=0) + -2,24150 \times (\text{отсутствие кашля с мокротой}=0) + -4,38312 \times (\text{отсутствие клинических проявлений микоза}=0) + 2,56550 \times (\text{наличие гепатомегалии}=1) + 1,78557 \times (\text{наличие лимфаденопатии}=0)$ , где  $z=4,9779$ . Отсюда вероятность выявления туберкулеза у больного, согласно формуле:

$$(p=2,71828183^{4,9779}/1+2,71828183^{4,9779}), p=99,3\%$$

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

Между вышеуказанными пятью факторами диагностики по  $V$ -коэффициенту Крамера была обнаружена средняя и относительно сильная по силе связь. Однако, учитывая, что  $p>0,05$  гипотеза о независимости проверяемых факторов не принимается, то есть нами выявлено, что клинические признаки взаимозависимы табл. 3. Таким

Таблица 3

**$V$ -коэффициенты Крамера для связи между факторами риска для признаков: слабость, кашель с мокротой, клинические проявления микоза, гепатомегалия, лимфаденопатия**

Table 3

**Cramer's V-ratios for the relationship between risk factors for signs: weakness, cough with sputum, clinical manifestations of mycosis, hepatomegaly, lymphadenopathy**

Сопряжение факторов	Критерий V Крамера	
	Критерий V Крамера для 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

ской регрессии для вероятного диагноза туберкулеза у ВИЧ-инфицированного больного, а именно вычисление вероятности по клиническим проявлениям для конкретного осужденного.

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 гепато-



мегалией с лимфаденопатией, а также между гепатомегалией и лимфаденопатией.

**Заключение.** В данном исследовании мы выявили клинические признаки у ВИЧ-инфицированных осужденных высоковероятные на наличие туберкулеза: слабость, кашель с мокротой, клинические проявления микоза, гепатомегалия и лимфаденопатия. Создали формулу для расчета вероятности наличия туберкулеза у ВИЧ-инфицированных осужденных:

$$\text{Вероятность} = \frac{e^Z}{1+e^Z}$$

где  $e$  — основание натурального логарифма,  $Z = 2,4124 + (-1,93642 \times (\text{отсутствие слабости} = 1,$

Эта формула позволит без использования дополнительных исследований в условиях медико-санитарной 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 осужденного в региональное лечебное учреждение ФСИН.

Для большей наглядности вероятность наличия туберкулеза при сочетании с ВИЧ-инфекцией при всех возможных сочетаниях симптомов представлена в табл. 4. В таблице указаны только высоко вероятные сочетания признаков.

При использовании данных из табл. 4, следует считать, что при вероятности более 50% скорее

Таблица 4

#### Вероятность наличия туберкулеза при сочетании с ВИЧ-инфекцией

Table 4

#### The likelihood of having tuberculosis in combination with HIV infection

Сочетание симптомов	Вероятность, %
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

нет=0)+(-2,24150×(отсутствие кашля с мокротой=1, нет=0)+(-4,38312×(отсутствие клинических проявлений микоза=1, нет=0)+2,56550×(наличие гепатомегалии=1, нет=0)+1,78557×(наличие лимфаденопатии=1, нет=0).

всего у пациента с ВИЧ-инфекцией развивается туберкулез и больного осужденного необходимо перевести в региональное лечебное учреждение ФСИН для углубленного исследования с целью уточнения диагноза.

#### Литература/References

1. Бородулина Е.А., Инькова А.Т., Бородулина Э.В., Зельтер П.М., Маткина Т.Н. Сложности выявления туберкулеза участковым терапевтом в период эпидемии гриппа (клинический случай) // *Журнал инфектологии*. 2018. Т. 10. № 3. С. 151–156. [Borodulina E.A., In'kova A.T.,

- Borodulina E.V., Zelter P.M., Matkina T.N. Difficulties in detecting tuberculosis by a local therapist during an influenza epidemic (clinical case). *Journal of Infectology*, 2018, Vol. 10, No. 3, pp. 151–156 (In Russ.).
2. Загдын З.М., Данилова Т.И., Ковалев Н.Ю., Ковеленов А.Ю., Беляков Н.А., Румман А., Румман Р., Садехи А., Кокс Д., Панкович Дж., Россенес Р., Купер С., Вобесер В., Баласанянц Г.С. Выявление запущенных форм туберкулеза среди освобожденных и отбывающих наказание заключенных и бездомных лиц, инфицированных ВИЧ, в многоцентровом когортном исследовании // *Медицинский альянс*. 2016. № 3. С. 42–50. [Zagdyn Z.M., Danilova T.I., Kovalev N.Yu., Kovelenov A.Yu., Belyakov N.A., Rumman A., Rumman R., Sadehi A., Koks D., Pankovich J., Rossenes R., Cooper S., Vobeser V., Balasanyants G.S. Identification of advanced forms of tuberculosis among released and serving prisoners and homeless persons infected with HIV in a multicenter cohort study. *Medical Alliance*, 2016, No. 3, pp. 42–50 (In Russ.).]
  3. Загдын З.М., Данилова Т.И., Ковалев Н.Ю., Ковеленов А.Ю., Беляков Н.А., Румман А., Румман Р., Садехи А., Кокс Д., Панкович Дж., Россенес Р., Купер С., Вобесер В. Скрининг на туберкулез ВИЧ-позитивных бывших и отбывающих наказание заключенных и лиц без определенного места жительства в многоцентровом когортном исследовании в регионах северо-запада России // *Журнал инфектологии*. 2017. Т. 9, № 1. С. 76–84. [Zagdyn Z.M., Danilova T.I., Kovalev N. Yu., Kovelenov A.Yu., Belyakov N.A., Rumman A., Rumman R., Sadehi A., Koks D., Pankovich J., Rossenes R., Cooper S., Vobeser V. Screening for tuberculosis of HIV-positive ex and serving prisoners and persons without a fixed abode in a multicenter cohort study in the regions of northwest Russia. *Journal of Infectology*, 2017, Vol. 9, No. 1, pp. 76–84 (In Russ.).]
  4. Пантелеев А.М., Никулина О.В., Драчева М.С., Пантелеева О.В. Критерии своевременной диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // *Медицинский совет*. 2016. № 10. С. 120–124. [Panteleev A.M., Nikulina O.V., Dracheva M.S., Panteleeva O.V. Criteria for the timely diagnosis of tuberculosis in patients with HIV infection. *Medical Council*, 2016, No. 10, pp. 120–124 (In Russ.).]
  5. Мамаева Л.А. Особенности выявления и клинических проявлений спондилита у больных ВИЧ-инфекцией // *Пермский медицинский журнал*. 2017. Т. 34, № 1. С. 67–72. [Мамаева Л.А. Features of detection and clinical manifestations of spondylitis in patients with HIV infection. *Perm medical journal*, 2017, Vol. 34, No. 1, pp. 67–72 (In Russ.).]
  6. Мастерова И.Ю., Зимина В.Н., Гаврилов П.В., Шилова Н.Л., Зайцева Е.В., Шлыкова Л.А. Эффективность скринингового флюорографического обследования для выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2018. № 2. С. 36–41. [Masterova I.Yu., Zimina V.N., Gavrilov P.V., Shilova N.L., Zaitseva E.V., Shlykova L.A. The effectiveness of screening fluorographic examination for the detection of tuberculosis in patients with HIV infection. *Epidemiology and infectious diseases. Topical issues*. 2018. No. 2, pp. 36–41 (In Russ.).]
  7. Senoputra M.A., Shiratori B., Hasibuan F.M., Koesoemadinata R.C., Apriani L., Ashino Y., Ono K., Oda T., Matsumoto M., Suzuki Y., Alisjahbana B., Hattori T. Diagnostic value of antibody responses to multiple antigens from *Mycobacterium tuberculosis* in active and latent tuberculosis // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2015 Nov; Vol. 83 (3). P. 278–285.
  8. Achkar J.M., Cortes L., Croteau P., Yanofofsky C., Mentinova M., Rajotte I., Schirm M., Zhou Y., Junqueira-Kipnis A.P., Kasproicz V.O., Larsen M., Allard R., Hunter J., Paramithiotis E. Host Protein Biomarkers Identify Active Tuberculosis in HIV Uninfected and Co-infected Individuals // *EBioMedicine*. 2015. Jul. 30; Vol. 2 (9). P. 1160–1168.
  9. Correia C.N., Nalpas N.C., McLoughlin K.E., Browne J.A., Gordon S.V., MacHugh D.E., Shaughnessy R.G. Circulating microRNAs as Potential Biomarkers of Infectious Disease // *Front Immunol*. 2017. Feb. 16; Vol. 8. P. 118.
  10. Maiga M., Abaza A., Bishai W.R. Current tuberculosis diagnostic tools & role of urease breath test // *Indian. J. Med. Res.* 2012. May; Vol. 135 (5). P. 731–736.
  11. Максимов С.Л., Ибикунле А.А., Кравченко А.В., Зимина В.Н. Выявление LAM-антигена в моче — быстрый метод диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2014. № 2 (7). С. 80–83. [Maksimov S.L., Ibkunle A.A., Kravchenko A.V., Zimina V.N. Detection of LAM antigen in urine is a fast method for diagnosing tuberculosis in patients with HIV infection. *Infectious diseases: news, opinions, training*, 2014, No. 2 (7), pp. 80–83 (In Russ.).]
  12. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / пер. с англ под ред. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина, 2011. 480 с.: ил. [Lang T.A., Sesik M. *How to describe statistics in medicine. Annotated guide for authors, editors and reviewers*, translated from English ed. V.P. Leonova. Moscow: Publishing house Practical medicine, 2011, 480 p.: il. (In Russ.).]
  13. Петри А., Сэйбин К. Наглядная медицинская статистика / пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. 2-е изд., ерераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 168 с.: ил. [Petri A., Seibin K. *Visual medical statistics*, translated from English ed. V.P. Leonova. 2<sup>nd</sup> ed., rev. and add. Moscow: Publishing house GEOTAR-Media, 2009, 168 p.: il. (In Russ.).]
  14. Ионова Т.И., Никитина Т.П., Новик А.А., Снеговой А.В. Практические рекомендации по оценке синдрома слабости у онкологических больных // *Злокачественные опухоли*. 2016. № 4. Спецвыпуск 2. С. 502–505. [Ionova T.I., Nikitina T.P., Novik A.A., Snegovoy A.V. Practical recommendations for assessing weakness syndrome in cancer patients. *Malignant tumors*, 2016. No. 4. Special issue 2, pp. 502–505 (In Russ.).]
  15. Аптон Г. *Анализ таблиц сопряженности*. М.: Мир, 1982. 126 с. [Upton G. *Analysis of contingency tables*. Moscow: Publishing house Mir, 1982, 126 p. (In Russ.).]

16. Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных // *Экология человека*. 2008. № 6. С. 1–25. [Grzhibovskiy A.M. Analysis of nominal data. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*, 2008, No. 6, pp. 1–25 (In Russ.)].
17. Hosmer N.T., Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: Wiley, 2000. 397 p.
18. Бююль А., Цефель П. *SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей*: пер. с нем. СПб.: ООО «ДиаСофтЮП», 2005. 608 с. [Büyul A., Zöfe P. *SPSS: The Art of Information Processing. Analysis of statistical data and recovery of hidden patterns: Translated from English*. St. Petersburg: Publishing house LLC DiaSoftUP, 2005. 608 p. (In Russ.)].

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 08.01.2020 г.

**Сведения об авторе:**

Боровицкий Владислав Семенович — врач-фтизиатр филиала «Туберкулезная больница» федерального казенного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть № 43» Федеральной службы исполнения наказаний России; 613040, Кировская область, г. Кирово-Чепецк, проезд Западный; главный специалист научно-инновационного отдела федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет»; 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru.