

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЛИЦ, ОТБЫВАЮЩИХ НАКАЗАНИЕ В ИСПРАВИТЕЛЬНОМ УЧРЕЖДЕНИИ ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ИСПОЛНЕНИЯ НАКАЗАНИЙ

В. С. БОРОВИЦКИЙ

Филиал «Туберкулезная больница» ФКУЗ МСЧ-43 ФСИН России, г. Кирово-Чепецк, Россия

Цель исследования: оценить распространенность латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) и риск ее развития у лиц, отбывающих наказание в исправительном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний, используя средства статистического анализа.

Материалы и методы. Обследовано 232 человека в возрасте от 18 до 67 (27; 22,5-35) лет.

Результаты. Наличие контакта с больным туберкулезом в анамнезе и длительность пребывания в заключении являются статистически достоверными факторами риска развития ЛТИ. С использованием статистических методов можно прогнозировать вероятность наличия ЛТИ.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, туберкулез, прогнозирование, логистическая регрессия

Для цитирования: Боровицкий В. С. Прогнозирование риска развития латентной туберкулезной инфекции у лиц, отбывающих наказание в исправительном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 19-23. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-19-23

PREDICTING THE RISK OF LATENT TUBERCULOUS INFECTION IN THOSE SERVING THEIR SENTENCES IN THE PENITENTIARY SYSTEM

V. S. BOROVITSKIY

TB Hospital of Penal Colony no. 43, Penitentiary System of Russia, Kirovo-Chepetsk, Russia

The objective of the study: to assess the prevalence of latent tuberculous infection (LTI) and risk of its development in the inmates servicing their sentence in a penal colony of the Federal Penitentiary System, using the tools of statistics analysis.

Subjects and Methods. 232 persons in the age from 18 to 67 (27; 22.5-35) years old were examined.

Results. Exposure to a tuberculosis case in the past and duration of imprisonment are statistically confident risk factors of developing LTI. The use of statistic tools allows predicting the chances of LTI.

Key words: latent tuberculous infection, tuberculosis, prediction, logistic regression

For citations: Borovitskiy V.S. Predicting the risk of latent tuberculous infection in those serving their sentences in the penitentiary system. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 3, P. 19-23. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-19-23

Туберкулез в местах лишения свободы (МЛС) представляет в настоящее время значительную проблему для пенитенциарного здравоохранения [4], поэтому прогнозирование риска инфицирования, выявление инфицированных до развития заболевания и профилактическое лечение играют большую роль в ликвидации туберкулеза в МЛС. За рубежом с целью предотвращения развития заболевания в МЛС проводят скрининг на выявление латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) с последующим проведением превентивного лечения. При этом используются высокоспецифичные тесты, оценивающие наличие туберкулезной инфекции, такие как IGRA, в частности QuantiFERON-TB Gold In-tube (QFT-IT) [6, 7]. Так, в исследованиях, проведенных в тюрьмах Тайваня, выявлена частота ЛТИ 25% [7]. Однако эти тесты высокочувствительны, требуют оснащенной лаборатории и высококвалифицированных кадров. В нашей стране используются кожные тесты с препаратом диаскин-тест, которые отличаются высокой специфичностью и чувствительностью и сопоставимы с лабораторными тестами IGRA [5]. При этом они дешевы и просты в исполнении. В на-

стоящее время для прогнозирования различных ситуаций в медицине используются современные и высокорезультативные методы статистического анализа [1-3]. Работ, посвященных распространенности ЛТИ (положительных реакций на препарат диаскин-тест) у лиц, находящихся в МЛС, и прогнозированию риска развития туберкулезной инфекции с использованием современных высокорезультативных методов статистического анализа не найдено.

Цель исследования: оценить распространенность ЛТИ и риск ее развития у лиц, отбывающих наказание в исправительном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний (ФСИН), используя средства статистического анализа.

Дизайн исследования. Настоящая работа представляет собой одномоментное, одноцентровое, сплошное исследование лиц, отбывающих наказание в исправительном учреждении ФСИН.

Статистические методы. Для статистического анализа клинического материала подготовлена база данных с помощью Excel Microsoft® 2002. Статистический анализ данных выполнен с использованием программ AtteStat®, версия 12.5,

Medcalc® (MedCalc Statistical Software version 17.1, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2017). Данные представлены в виде: медиана (Me), верхний (75-й процентиль) и нижний (25-й процентиль) квартили (LQ-UQ) – Me (25%; 75%). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза.

Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков использовали 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. Всего было получено 13 уравнений логистической регрессии, из которых 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 выполняли путем сортировки предикторов по модулю стандартизованных коэффициентов регрессии. Для зависимых признаков с двумя градациями на основе уравнений логистической регрессии проводили ROC-анализ с построением ROC-кривых. Для построения диагностического правила, позволяющего оценить риск инфицирования туберкулезом, использовали 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 определенных условий, а именно: возможность принятия зависимым параметром только двух значений (0 – нет, 1 – да), все остальные (независимые) параметры, задействованные в анализе, могут принимать любые значения. Бинарная логистическая регрессия рассчитывает вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных. В данной работе: 1 – положительный результат кожной пробы с диаскинтестом, 0 – отрицательный результат пробы. Качество полученной модели оценивали с помощью чувствительности и специфичности, а также по значению площади под ROC-кривой. Сравнение диагностических признаков между собой проводили на основе расчета площади под каждой ROC-кривой. Для оценки качества модели по площади под ROC-кривой использовали экспертную шкалу [8]:

- $0,6 > AUC \geq 0,5$ – неудовлетворительное,
- $0,7 > AUC \geq 0,6$ – среднее,

- $0,8 > AUC \geq 0,7$ – хорошее,
- $0,9 > AUC \geq 0,8$ – очень хорошее,
- $AUC \geq 0,9$ – отличное.

Критерием порога отсечения было требование максимальной чувствительности и специфичности модели.

Результаты использованы для построения модели предсказания возможного риска развития ЛТИ по результатам проведения пробы с диаскинтестом.

Вероятность риска оценивается по формуле:

$$p = e^z / (1 + e^z), \text{ где } z = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_kx_k,$$

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.

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

По правилу «большого пальца» максимальное число предикторов, включенных в модель в исследовании, не должно быть больше 23.

Для исследования сопряженности признаков (связи типа корреляции, не путать с корреляцией, которая для номинальных признаков, отражением которых являются таблицы сопряженности, не определена) предназначен ряд специальных методов. Использовали коэффициент Крамера.

Материалы и методы. Исследование проводили в медицинской части ФСИН России. Обследовано 232 человека, отбывающие наказание, в возрасте от 18 до 67 (27; 22,5-35) лет.

Среди обследованных было 4 ВИЧ-положительных пациента (у всех проба с диаскинтестом была отрицательная). Данных о предыдущей вакцинации и/или ревакцинации БЦЖ по медицинским документам не было.

Пациентам проводили: тщательный сбор анамнеза, углубленный эпидемиологический анамнез, выявление факторов риска, объективное обследование, общее клиническое обследование, рентгенологическое исследование (цифровая флюорография). У всех наблюдаемых лиц при рентгенологическом исследовании в течение последних 6 мес. и менее не обнаружено никаких патологических изменений в легких, поэтому изучали состояние ЛТИ. Учитывали следующие признаки: возраст больных, пол, вредные привычки, семейное положение, образование, длительность пребывания в МЛС.

Среди обследованных у 3 (1,3%) отсутствовало образование, у 29,3% (68/232) – неполное среднее, у 65,1% (151/232) – среднее и среднее специальное, у 4,3% (10/232) – неполное и законченное высшее. Не состояли в браке 60,3% (140/232), состояли – 24,1% (56/232), разведены – 12,5% (29/232), овдовели 7 (3,0%) человек, 93,6% имели стаж курения от одного месяца до 50 лет (11; 7 и 19 лет) – 93,5% (217/232). При этом один пациент выкуривал 1/3 пачки в день, две пачки в день – 6,5% (14/217),

23,0% (50/217) – по полпачки сигарет в день, 59,9% (130/217) – пачку, 7,8% (17/217) – пачку на 1,5 дня, пачку на 3 или 4 дня – 2,3% (5/217). Ранее, до заключения в МЛС, не употребляли алкоголь 3,4% (8/232), 25,0% (58/232) – редко, 37,1% (86/232) – умеренно, 29,7% (69/232) – злоупотребляли. Все больные злоупотребляли крепким чаем («чифиризм»), 14,2% (33/232) – ранее употребляли наркотики. У 5,2% (12/232) имелись случаи туберкулеза легких в семье. Обследованные 62,1% (144/232) имели первую судимость, остальные – вторую и более, одновременно проведя в следственном изоляторе (СИЗО) последним сроком от 1 нед. до 23 мес. (4; 2 и 7 мес.) и в МЛС суммарно от 3 нед. до 15 лет (24; 10 и 49 мес.). Лишь 25,0% (58/232) не имели сопутствующей хронической патологии и не обращались к врачу для лечения.

Результаты

У 72,4% (168/232) была отрицательная кожная реакция на диаскинтест, у 3,4% (8/232) – сомнительная, у 0,9% (2/232) – слабо выраженная, у 2,6% (6/232) – умеренно выраженная, у 2,6% (6/232) – выраженная положительная, у 18,1% (42/232) – гиперергическая реакция на препарат. Таким образом, 26,7% обследованных положительно реагировали на диаскинтест.

Размеры папулы по результатам проведения пробы у положительно реагирующих составили от 3 до 30 (18,5; 14,5 и 22) мм и для большей наглядности представлены на рис. 1.

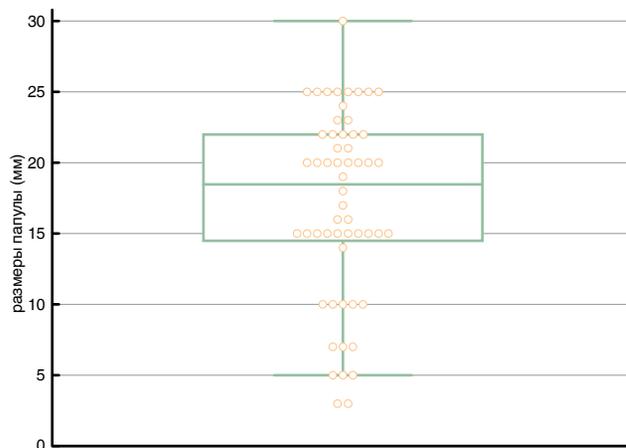


Рис. 1. Размеры папулы по результатам пробы с диаскинтестом (у лиц с положительной пробой)

Fig. 1. The size of induration after diaskintest (in those with a positive response)

Для выявления признаков, имеющих наибольшее влияние на риск ЛТИ в исправительном учреждении ФСИН, по массиву данных предварительно проводили разведочный анализ с использованием простой логистической регрессии. Среди 13 изученных признаков выделены четыре предиктора с наибольшим влиянием на зависимую переменную (табл. 1, выделены полужирным шрифтом).

При построении модели предсказания риска ЛТИ у лиц, отбывающих наказание в исправительном учреждении ФСИН, применяли способ с пошаговым исключением признаков. Исключены все признаки,

Таблица 1. Признаки для предсказательной модели

Table 1. Predictive model signs

Переменная	Площадь под кривой ROC (AUC)	Средне-квадратическая ошибка	95%-ный ДИ	z-статистика	p	Чувствительность	Специфичность
Алкоголизм в анамнезе	0,512	0,035	0,444-0,579	0,337	0,7361	71,43	30,95
Состоит в браке	0,503	0,033	0,436-0,570	0,0905	0,9279	76,79	23,81
Длительность пребывания в МЛС (мес.)	0,696	0,041	0,631-0,755	4,822	< 0,0001	75,00	58,33
Наличие ВИЧ-инфекции	0,509	0,005	0,441-0,576	1,743	0,0814	100,00	1,79
Возраст	0,550	0,046	0,483-0,617	1,104	0,2697	21,43	89,29
Контакт с больным туберкулезом	0,622	0,034	0,555-0,686	3,547	0,0004	76,79	47,62
Длительность курения (лет)	0,576	0,044	0,509-0,642	1,737	0,0824	60,71	51,79
Употребление наркотиков в анамнезе	0,500	0,027	0,433-0,567	-4,0823E-014	1,0000	14,29	85,71
Отягощенная наследственность по туберкулезу	0,512	0,019	0,444-0,579	0,619	0,5356	7,14	95,24
Уровень образования	0,534	0,037	0,466-0,601	0,913	0,3610	33,93	70,83
Длительность пребывания в следственном изоляторе (мес.)	0,635	0,044	0,568-0,698	3,095	0,0020	73,21	51,19
Наличие сопутствующей патологии	0,574	0,029	0,507-0,640	2,529	0,0115	85,71	29,17
Число судимостей	0,509	0,039	0,441-0,576	0,223	0,8234	17,86	84,52

Примечание: * по Делонг, 95%-ный ДИ – 95%-ный доверительный интервал (биномиальный точный), МЛС – места лишения свободы, ROC – Receiver Operator Characteristic, AUC – Area Under Curve

кроме двух: длительности пребывания в МЛС (мес.) и контакта с больным туберкулезом в анамнезе. Результат представлен в табл. 2.

Таблица 2. Общие характеристики модели, включающей два предиктора

Table 2. General characteristics of the model with two predictors

Логарифмическое правдоподобие – 2 нулевой модели	251,926
Логарифмическое правдоподобие – 2 полной модели	233,670
Хи-квадрат	18,256
DF	2
Уровень значимости	P = 0,0001
Кокс и Шелл R ²	0,07827
Нэйджелкерк R ²	0,1159

Таблица 3. Коэффициенты и среднеквадратические ошибки

Table 3. Co-efficients and mean-square errors

Переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка	Вальд	<i>p</i>	Отношение шансов	95%-ный доверительный интервал
Длительность пребывания в МЛС (мес.)	0,015	0,006	7,12	0,008	1,016	1,004-1,027
Наличие контакта с больным туберкулезом	-0,75	0,378	3,93	0,047	0,473	0,226-0,992
Константа	-1,39	0,322	18,74		< 0,0001	

зом шансы инфицирования снижаются в 2,13 раза. Стоит отметить, что V-коэффициент Крамера между положительным результатом пробы с диаскинтестом и наличием контакта с больным туберкулезом в анамнезе составляет 0,478.

Эффективность прогноза (процент правильно классифицированных случаев) по данной модели составляет 74,11%, при площади под ROC-кривой (AUC) – 0,687 (95%-ный ДИ 0,622-0,747), рис. 2. Величина AUC свидетельствует о среднем качестве модели.

Таким образом, постоянная *z* является результатом вычислений для конкретного пациента по уравнению логистической регрессии. В данном случае: $z = -1,39281 + 0,015446x$ (длительность пребывания в МЛС в мес.) + $-0,74838x$ (наличие контакта с больным туберкулезом). Проверка гипотезы адекватности фактических и предсказанных значений с помощью критерия Хосмера – Лемешова дает уровень значимости 0,6808, то есть мы имеем вполне адекватную модель.

Из анализа стандартизованных коэффициентов видно, что наиболее сильным предиктором ЛТИ является общий тюремный срок исследованного, то есть тот признак, о котором врач узнает при первичном опросе пациента. На втором месте – наличие контакта с больным туберкулезом в анамнезе, который также выясняется при рутинном опросе во время беседы врача с осужденным. Наиболее интересным и имеющим практическую значимость является уравнение логистической регрессии для положительного результата пробы с диаскинтестом,

Показатели Нэйджелкерка, Кокса и Шелла являются мерами определенности. Они указывают на ту часть дисперсии, которую можно объяснить с помощью логистической регрессии; в данном примере она составляет 11,6%. Как следует из табл. 2, χ^2 для предикторов равен 18,256, при 2 степенях свободы ($p = 0,0001$): это означает, что по крайней мере один из предикторов связан с ЛТИ у лиц, отбывающих наказание в исправительном учреждении ФСИН. В табл. 3 суммирована информация о каждой из двух переменных в модели.

Как следует из табл. 3, согласно данной модели, при увеличении длительности пребывания в МЛС на 1 мес. при фиксации других переменных шанс ЛТИ у осужденного, находящегося в исправительном учреждении, увеличивается в 1,01 раза. При отсутствии в анамнезе контакта с больным туберкуле-

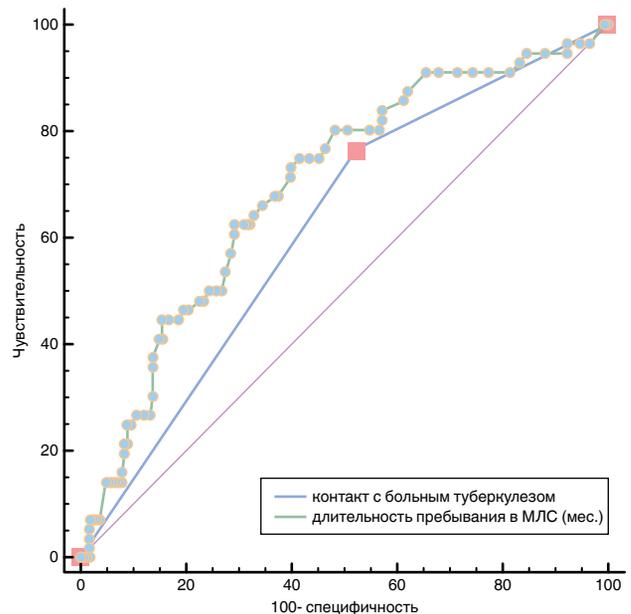


Рис. 2. ROC-кривые для признаков: длительность пребывания в МЛС (мес.) и наличие контакта с больным туберкулезом

Fig. 2. ROC-curves for signs: duration of hospital stay (months) and exposure to a TB case

которое позволяет рассчитывать вероятность ЛТИ по факторам риска для конкретного осужденного, находящегося в исправительном учреждении в МЛС.

В качестве примера рассмотрим данные пациента, имеющего суммарный срок пребывания по настоящее время в МЛС 134 мес. и контакт с больным туберкулезом.

Заключение

$z = -1,39281 + 0,015446x$ (длительность пребывания в МЛС в мес. = 134) + $-0,74838x$ (наличие контакта с больным туберкулезом = 1), где $z = 2,714194$. Отсюда вероятность ЛТИ у пациента, согласно формуле ($p = 2,71828183^{2,714194} / (1 + 2,71828183^{2,714194})$), $p = 93,8\%$. То есть до проведения пробы с диаскинтестом на основании результатов беседы с пациентом можно сделать заключение о вероятном наличии ЛТИ.

Наличие контакта с больным туберкулезом в анамнезе и длительность пребывания в заключении являются статистически достоверными факторами риска развития ЛТИ. Имея данные уравнения, врач может прогнозировать вероятность наличия ЛТИ осужденного, находящегося в МЛС, и принять необходимые меры в виде дополнительного обследования.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.
Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гирш А. О., Стуканов М. М., Черненко С. В., Степанов С. С., Максимшин С. В., Коржук М. С., Малюк А. И. Предикторы летального исхода у больных с геморрагическим шоком при желудочно-кишечных кровотечениях // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2016. – № 2. – С. 73-76.
2. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Рыжов А. М., Иванушкина Т. Н. Частота, характер и факторы риска лекарственно-индуцированного поражения печени при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2013. – Т. 90, № 11. – С. 25-31.
3. Маньяков Р. Р., Османов Э. М. Прогнозирование риска первичной инвалидности среди участников контртеррористических операций с последствиями боевых черепно-мозговых травм // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2016. – № 19 (240), вып. 35. – С. 80-88.
4. Михайлова Ю. В., Нечаева О. Б., Самарина Е. А., Тихонова Ю. В., Шикина И. Б. Инфекционные социально значимые заболевания в местах лишения свободы // Здравоохранение Российской Федерации. – 2017. – № 1. – С. 29-35.
5. Слогоцкая Л. В., Иванова Д. А., Кочетков Я. А., Куликовская Н. В., Ванеева Т. В., Филиппов А. В. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, и лабораторного теста QuantiFERON-GIT // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 10. – С. 27-33.
6. Chan P.C., Yang C.H., Chang L.Y. et al. Latent tuberculosis infection treatment for prison inmates: a randomised controlled trial // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol. 16. – P. 633-638.
7. Chan P.C., Yang C.H., Chang L.Y. Lower prevalence of tuberculosis infection in BCG vaccinees: a cross-sectional study in adult prison inmates // Thorax. – 2013. – Vol. 68. – P. 263-268. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202208
8. Hosmer D. W., Lemeshow S. Applied Logistic Regression. – New York: John Wiley and Sons, 2000. – 397 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Боровицкий Владислав Семенович

Филиал «Туберкулезная больница»
ФКУЗ МСЧ-43 ФСИН России,
кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр.
613040, Кировская область,
г. Кирово-Чепецк, ул. Нагорная, д. 22.
Тел.: 8 (83361) 4-60-39, доп. 2-29.
E-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Поступила 12.06.2017

REFERENCES

1. Girsh A.O., Stukanov M.M., Chernenko S.V., Stepanov S.S., Maksimishin S.V., Korzhuk M.S., Malyuk A.I. Lethal outcome prediction in the patients with hemorrhagic shock due to intestinal bleeding. *Vestn. Khirurgii im. I.I. Grekova*, 2016, no. 2, pp. 73-76. (In Russ.)
2. Ivanova D.A., Borisov S.E., Ryzhov A.M., Ivanushkina T.N. Frequency, typical features and risk factors of drug-induced liver lesions when treating new tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, vol. 90, no. 11, pp. 25-31. (In Russ.)
3. Manyakov R.R., Osmanov E.M. Predicting the risk of primary disability among the participants of anti-terror activities suffering from sequelae of war cerebral injuries. *Nauch. Vedomosti BelGU. Seriya Meditsina, Farmatsiya*, 2016, no. 240, 35, pp. 80-88. (In Russ.)
4. Mikhaylova Yu.V., Nechaeva O.B., Samarina E.A., Tikhonova Yu.V., Shikina I.B. Socially important infectious disease in the penitentiary system. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*, 2017, no. 1, pp. 29-35. (In Russ.)
5. Slogotskaya L.V., Ivanova D.A., Kochetkov Ya.A., Kulikovskaya N.V., Vaneeva T.V., Filippov A.V. Comparative results of the skin test with the recombinant protein of CFP-10-ESAT-6 and the laboratory test of QuantiFERON-GIT. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, no. 10, pp. 27-33. (In Russ.)
6. Chan P.C., Yang C.H., Chang L.Y. et al. Latent tuberculosis infection treatment for prison inmates: a randomized controlled trial. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012, vol. 16, pp. 633-638.
7. Chan P.C., Yang C.H., Chang L.Y. Lower prevalence of tuberculosis infection in BCG vaccinees: a cross-sectional study in adult prison inmates. *Thorax*, 2013, vol. 68, pp. 263-268. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202208
8. Hosmer D.W., Lemeshow S. Applied Logistic Regression. – New York: John Wiley and Sons, 2000. – 397 p.

FOR CORRESPONDENCE:

Vladislav S. Borovitsky

TB Hospital of Penal Colony no. 43,
Penitentiary System of Russia
Candidate of Medical Sciences, Phthisiologist.
22, Nagornaya St., Kirovo-Chepetsk, Kirovskaya Region,
613040
Phone: +7 (83361) 4-60-39, ext. 2-29.
E-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Submitted as of 12.06.2017