

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГРЕДИЕНТНОГО ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ДЕТЕЙ

DOI: 10.17691/stm2020.12.2.09

УДК 616.24-002.5-053.2/6-036

Поступила 1.11.2018 г.



С.Н. Шугаева, д.м.н., зав. кафедрой фтизиопульмонологии¹; ведущий научный сотрудник²;
Е.Д. Савилов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эпидемиологии и микробиологии²;
главный научный сотрудник³

¹Иркутский государственный медицинский университет, ул. Красного восстания, 1, Иркутск, 664003;

²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, микрорайон Юбилейный, 100, Иркутск, 664049;

³Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, ул. Тимирязева, 16, Иркутск, 664003

Цель исследования — выявление независимых предикторов и создание прогностической модели прогрессивного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей.

Материалы и методы. Проведено проспективное наблюдательное исследование случаев заболевания туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией детей в возрасте до 15 лет за период 2000–2014 гг. методом сплошной выборки (n=65). Сформированы 2 группы наблюдения: основная — дети с прогрессивным (прогрессирующим) типом туберкулеза (n=37) и группа сравнения — дети с регрессивным (регрессирующим) типом заболевания (n=28). Для создания прогностической модели использован метод логистической регрессии. Качество приближения модели оценено по функции максимального правдоподобия. Показатели качества подгонки модели — коэффициент конкордации (допустимый порог расхождения частот — менее 20%) и критерий согласия Хосмера–Лемешова.

Результаты. В результате парного сравнительного анализа по 17 медико-биологическим, эпидемиологическим и социальным признакам выделено 11 статистически различающихся параметров. На их основе создана работоспособная прогностическая модель, включающая шесть независимых предикторов: дефекты наблюдения ребенка в общей лечебной сети (b=23,962), отсутствие противотуберкулезной вакцинации (b=20,404), фатальное течение туберкулеза у источника инфекции (b=2,762), возраст пациента до трех лет при выявлении туберкулеза (b=2,620), отсутствие или низкая приверженность к терапии латентной туберкулезной инфекции до выявления туберкулеза (b=1,859), выраженный или тяжелый иммунодефицит (b=1,693). Установлена градация степени риска прогрессивного течения туберкулеза при значениях вероятности (дециль): 0,3–0,4 — минимальный риск; 0,5–1,0 — высокий риск, при значениях 0–0,2 риск отсутствует. Для удобства применения созданы программы количественной и качественной оценок риска прогрессивного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей.

Заключение. Представленная прогностическая модель основывается на анализе обязательных в диагностическом поиске данных, что делает ее удобной для применения на любом этапе оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией детям.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; туберкулез у детей; прогрессирующее течение туберкулеза; прогностическая модель течения туберкулеза.

Как цитировать: Shugaeva S.N., Savilov E.D. Prognostic Model for progradient tuberculosis course in HIV-infected children. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020; 12(2): 74–79, <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.2.09>

English

Prognostic Model for Progradient Tuberculosis Course in HIV-Infected Children

S.N. Shugaeva, MD, DSc, Head of the Department of Phthisiopulmonology¹; Leading Researcher²;
E.D. Savilov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Epidemiology and Microbiology²;
Chief Researcher³

Для контактов: Шугаева Светлана Николаевна, e-mail: shugaeva_s@mail.ru

¹Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia;

²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 100 Yubileyny Microdistrict, Irkutsk, 664049, Russia;

³Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction, 16 Timiryazeva St., Irkutsk, 664003, Russia

The aim of the study was to define independent predictors and create a prognostic model for the progradient course of tuberculosis in HIV-infected children.

Materials and Methods. The prospective observational study of tuberculosis cases of HIV-infected children under 15 years of age has been carried out over 2000–2014 using a continuous sampling method (n=65). Two observation groups were formed: the main group comprising children with a progradient (progressive) type of tuberculosis (n=37) and the comparison group of children with a regradient (regressive) type of the disease (n=28). The logistic regression method was used to create a prognostic model. The quality of model approximation was assessed using maximum likelihood function. Indicators of model goodness of fit are the coefficient of concordance (a permissible level of frequency disagreement is less than 20%) and Hosmer–Lemeshow test.

Results. As a result of a paired comparative analysis based on 17 medico-biological, epidemiological and social signs, 11 statistically different parameters have been distinguished. On their basis, a functional prognostic model has been created including six independent predictors: flaws in children observation in the general medical network (b=23.962), absence of Bacillus Calmette–Guérin vaccination (b=20.404), fatal course of tuberculosis in the human source of infection (b=2.762), tuberculosis identification in children under 3 years of age (b=2.620), absence or low adherence to therapy of the latent tuberculosis infection before tuberculosis detection (b=1.859), marked or severe immunodeficiency (b=1.693). The degrees of the risk factors for the progradient tuberculosis course have been established at the following probability values (decile): at 0.3–0.4 the risk is minimal; at 0.5–1.0 the risk is high; at values of 0–0.2 there is no risk of the disease. Programs for quantitative and qualitative assessment of the risk of progradient tuberculosis course in children with HIV infection have been designed to facilitate the model use.

Conclusion. The presented prognostic model is based on the analysis of the obligatory data in the diagnostic search making its use convenient at any stage of rendering medical aid to HIV-infected children.

Key words: HIV infection; tuberculosis in children; progressive course of tuberculosis; prognostic model of tuberculosis course.

Введение

Течение туберкулеза в детском возрасте может иметь два противоположных направления развития: быть регрессионным или прогрессивным [1]. Регрессионный вариант отличается высокой склонностью к регрессии патоморфологических изменений и клиническому выздоровлению даже без лечения. На территории России клинические формы туберкулеза, отвечающие критериям этого благоприятного типа течения, регистрируются в большинстве случаев [2, 3]. Другой тип течения болезни — прогрессивный — проявляется в виде не склонных к «самозаживлению» клинических вариантов туберкулеза. Без медицинского вмешательства, а иногда и на фоне противотуберкулезной терапии (при иммунодефицитных состояниях) болезнь прогрессирует, приводя к развитию угрожающих жизни ребенка полиорганных, генерализованных форм либо хронических процессов. Таким образом, прогрессивный тип туберкулеза имеет высокий риск реализации при иммуносупрессии. Основным виновником иммуносупрессии является ВИЧ-инфекция [4, 5]. По нашим данным, прогрессивное течение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей регистрируется более чем в половине случаев и встречается в 5,3 раза чаще, чем у детей с моноинфекцией туберкулеза [1].

К настоящему времени накоплены данные об отдельных факторах, повышающих риск неблагопри-

ятного клинического течения туберкулеза у коинфицированных ВИЧ-пациентов: естественное течение ВИЧ-инфекции [6, 7], лабораторные признаки глубокого иммунодефицита [7, 8], неблагоприятные условия социальной среды [8–10] и т.д. Следовательно, прогнозирование риска прогрессивного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей на основе независимых предикторов позволит своевременно корректировать профилактические и лечебные мероприятия.

Цель исследования — выявление независимых предикторов и создание прогностической модели прогрессивного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей.

Материалы и методы

С одобрения Этического комитета Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования и в соответствии с Хельсинской декларацией (2013) проведено проспективное наблюдательное исследование всех случаев заболевания туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией детей за период 2000–2014 гг. Длительность наблюдения составила 350 [312–384] дней. От законных представителей детей получено информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в являлись возраст до 15 лет и установленные диагнозы ВИЧ-инфекции и

туберкулеза, критериями исключения — срок наблюдения ребенка менее 60 дней (без учета летальных случаев), отказ родителей или опекунов детей от участия в исследовании. Сформированная сплошная выборка участников (n=65) в процессе наблюдения была путем экспертной оценки разделена на две группы: основная — 37 детей с прогрессивным течением туберкулеза, группа сравнения — 28 детей с регрессивным типом заболевания.

Исследование проводили в два этапа. На *первом этапе* установлены параметры, имеющие статистически значимые отличия в анализируемых группах пациентов. Парный сравнительный анализ выполнен по 17 признакам: семь признаков, ассоциированных с туберкулезной инфекцией (контакт с больным туберкулезом; фатальное течение туберкулеза у источника инфекции; дефекты лучевого обследования окружения ребенка; отсутствие или низкая приверженность к терапии латентной туберкулезной инфекции до выявления заболевания; возраст до трех лет при манифестации туберкулеза; отсутствие противотуберкулезной вакцинации; размер поствакцинного рубца менее 3 мм); четыре признака, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией (выраженный и тяжелый иммунодефицит на момент выявления туберкулеза; естественное течение ВИЧ-инфекции до обнаружения заболевания; уровень вирусной нагрузки — более 100 тыс. копий/мл на момент выявления туберкулеза; отсутствие или неполная схема профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку); пять социальных признаков (алкогольная и/или наркотическая зависимость взрослых членов семьи; низкая финансовая обеспеченность семьи, при которой доход на одного ее члена меньше или равен прожиточному минимуму; отсутствие постоянного места работы у родителей или опекунов; неполная нуклеарная семья; сиротство, в том числе социальное); один признак, определяющий качество медицинской помощи (дефекты медицинского наблюдения детей в общей лечебной сети — несоблюдение объема и сроков проведения противотуберкулезных мероприятий на педиатрическом участке).

На *втором этапе* исследования выявлены независимые предикторы риска прогрессивного течения туберкулеза и проведена количественная и качественная их оценка путем создания прогностической модели методом логистической регрессии.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программ SPSS Statistics 17.0, Microsoft Excel в составе Windows 2010 и рекомендаций, изложенных в соответствующих руководствах [11, 12]. Первичные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных величин (P). При сравнении частот встречаемости признака рассчитан относительный риск (ОР) и доверительные интервалы к нему (ДИ 0,95). Статистическая значимость различий признаков оценена при помощи критерия χ^2 и его модификаций (поправки Йетса при $n < 10$; двустороннего

точного критерия Фишера при $n < 5$). Уровень значимости при проверке статистических гипотез (p) принят равным 0,05.

Для создания прогностической модели применен метод логистической регрессии [11, 12]. Вероятность наступления события p рассчитана по следующей формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где e — математическая константа ($e=2,71828$); $z = \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \beta_n \cdot x_n + \alpha$; $x_1, 2, \dots, n$ — независимая переменная (значение 0 — нет признака, 1 — есть признак), $\beta_1, 2, \dots, n$ — коэффициенты регрессии; α — константа.

Если значение p больше или равно 0,5, исходно принимаем утверждение, что событие произойдет. Качество приближения регрессионной модели оценено по функции максимального правдоподобия [11]. Показателями качества подгонки модели приняты коэффициент конкордации (установлен допустимый порог расхождения частот менее 20%) и критерий согласия Хосмера–Лемешова [11, 12]. Для проверки работоспособности модели применена процедура «скользящего экзамена» — поочередное удаление объектов исследования из набора данных с перерасчетом параметров модели и последующим сравнением прогнозируемого значения с реальным исходом путем вычисления процента ошибок [11].

Результаты

Проведенный на первом этапе исследования межгрупповой парный сравнительный анализ выявил статистическую значимость различий частоты встречаемости 11 из 17 анализируемых признаков с их большей распространенностью в основной группе наблюдения (табл. 1). Представленные параметры послужили основой для создания математической модели прогнозирования прогрессивного течения (второй этап исследования). При включении в модель логистической регрессии всех 11 параметров получено превышение заданного порога коэффициента конкордации, в связи с чем модель с полным набором потенциальных предикторов была признана неудовлетворительной.

Далее были предприняты расчеты с разновариантными наборами потенциальных предикторов путем последовательной пошаговой корректировки алгоритмов оценки. После проверки на работоспособность окончательный вариант модели включал шесть параметров (табл. 2).

По указанной формуле произведен расчет вероятности события p :

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где $z = 23,962 \cdot x_1 + 20,404 \cdot x_2 + 2,762 \cdot x_3 + 22,620 \cdot x_4 + 1,859 \cdot x_5 + 1,693 \cdot x_6 - 26,670$; β — коэффициент, см. табл. 2.

Таблица 1

Частота встречаемости статистически различающихся признаков у больных ВИЧ-инфекцией детей при прогрессивном и регрессивном типах течения туберкулеза, абс. число/%

Признак	Прогрессивный тип туберкулеза (n=37)	Регрессивный тип туберкулеза (n=28)	χ^2/p	ОР (ДИ 0,95)
Контакт с больным туберкулезом	35/95	14/50	14,76/0,0001	1,9 (1,2–2,8)
Фатальное течение туберкулеза у источника инфекции	13 из 35/37	1 из 14/7	–/0,042	5,3 (1,1–36,1)
Дефекты лучевого обследования окружения	34/92	18/64	5,96/0,015	1,4 (1,1–1,9)
Отсутствие/низкая приверженность к терапии латентной туберкулезной инфекции	30/81	10/36	12,01/0,0005	2,3 (1,3–3,8)
Возраст до трех лет при манифестации туберкулеза	29/78	8/29	14,16/0,0002	2,7 (1,5–5,0)
Отсутствие противотуберкулезной вакцинации	15/40	3/11	–/0,011	3,8 (1,2–11,8)
Выраженный и тяжелый иммунодефицит при выявлении туберкулеза	20/54	5/18	7,36/0,007	3,0 (1,3–7,1)
Естественное течение ВИЧ-инфекции до выявления туберкулеза	16/43	3/11	6,66/0,01	4,0 (1,3–12,5)
Вирусная нагрузка более 100 тыс. копий/мл при выявлении туберкулеза	24 из 30/80	6 из 15/40	5,51/0,019	2,0 (1,05–3,8)
Дефекты наблюдения детей в общей лечебной сети	34/92	14/50	12,39/0,0004	1,8 (1,2–2,7)
Алкогольная и/или наркотическая зависимость взрослых членов семьи	29/78	12/43	8,63/0,003	1,8 (1,1–2,9)

Качество подгонки модели в целом расценено как адекватное с высоким уровнем значимости ($\chi^2=61,667$; $p=0,0001$). Общий процент конкордации модели составил 90,8%, что соответствует допустимому уровню расхождения (9,2%) при заданном пороге значений менее 20%. Результат теста Хосмера–Лемешова — 1,172; значимость соответствия — 0,997. Доля правильно переквалифицированных наблюдений в основной группе составила 91,9% (34 из 37 наблюдений), что при соблюдении прочих условий явилось основным критерием принятия данной модели. Аналогичный показатель в группе сравнения — 89,3%. Определение порогового значения для вероятности прогрессивного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией выявило высокую степень соответствия вычисленных вероятностей и реальных исходов. Несовпадение установлено только при вероятности наступления события 0,3 (30%) — по одному случаю в каждой группе.

При оценке риска были учтены минимальные возможности неблагоприятного развития событий и установлены градации степени риска прогрессивного течения туберкулеза, выраженные в значениях

Таблица 2

Предикторы прогрессивного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей и их регрессионные коэффициенты (β), рассчитанные при создании модели

Предиктор прогрессивного течения туберкулеза	Коэффициент β
Дефекты наблюдения ребенка в общей лечебной сети (x_1)	23,962
Отсутствие противотуберкулезной вакцинации (x_2)	20,404
Фатальное течение туберкулеза у источника инфекции (x_3)	2,762
Возраст до трех лет при выявлении туберкулеза (x_4)	2,620
Отсутствие или низкая приверженность к терапии латентной туберкулезной инфекции (x_5)	1,859
Выраженный или тяжелый иммунодефицит (x_6)	1,693

вероятности 0,3 и более (дециль): 0,3–0,4 — минимальный риск; 0,5–1,0 — высокий риск, при значениях от 0 до 0,2 — риск отсутствует.

Для практического применения математической модели были разработаны программы количественной (см. рисунок) и качественной (табл. 3) оценок риска прогрессивного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей, основанные на принятых градациях степени риска.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1									
2	Количественная оценка риска прогрессивного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей								
3				b	Признак				
4	Дефекты наблюдения в общей лечебной сети			23,962	0 или 1	=E4*D4			
5	Отсутствие противотуберкулезной вакцинации			20,404	0 или 1	=E5*D5			
6	Фатальный туберкулез у источника инфекции			2,762	0 или 1	=E6*D6			
7	Возраст ребенка до трех лет			2,62	0 или 1	=E7*D7			
8	Отсутствие/низкая приверженность терапии ЛТИ			1,859	0 или 1	=E8*D8			
9	Выраженный/тяжелый иммунодефицит			1,693	0 или 1	=E9*D9			
10									
11			Const:	-26,67					
12			z:	=(СУММ(F4:F9)+D11)*(-1)					
13	Вероятность прогрессивного течения туберкулеза			=1/(1+СТЕПЕНЬ(EXP(1); D12))					
14									
15	Примечания:		0 или 1	– ячейка ввода данных (есть признак, введите 1; нет признака — 0)					
16				– ячейка вывода результата					
17				0–0,2 — нет риска; 0,3–0,4 — минимальный риск; 0,5–1,0 — высокий риск					

Программа ввода данных (Microsoft Excel) и интерпретация результатов количественной оценки риска прогрессивного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей

Таблица 3

Качественная оценка степени риска прогрессивного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей

Количество выявленных признаков	Риск прогрессивного течения туберкулеза		
	высокий	минимальный	нет
Один	—	—	Любой признак
Два	АБ или АВ или АГ	АД или АЕ	Все другие комбинации
Три	Все комбинации с А	БВГ	Все другие комбинации
Четыре	Все комбинации, кроме ВГДЕ	ВГДЕ	—
Пять	Любая комбинация признаков	—	—
Шесть	Любая комбинация признаков	—	—

Здесь: **А** — дефекты наблюдения ребенка в общей лечебной сети; **Б** — отсутствие противотуберкулезной вакцинации; **В** — фатальное течение туберкулеза у источника инфекции; **Г** — возраст ребенка до трех лет; **Д** — отсутствие или низкая приверженность к терапии латентной туберкулезной инфекции; **Е** — выраженный или тяжелый иммунодефицит.

Обсуждение

В результате разработки математической модели выделены независимые предикторы, среди которых самая высокая прогностическая ценность определена у параметра «дефекты наблюдения ребенка в общей лечебной сети», доминирующе распространенного среди ВИЧ-инфицированных детей с прогрессирующим типом туберкулеза (92%; ОР=1,8). Влияние этого предиктора обусловлено несвоевременностью диагностики специфического процесса на педиатрическом участке и, соответственно, длительным периодом естественного течения туберкулеза у больного ВИЧ-инфекцией ребенка. Наряду с этим вероятность прогрессирующего течения заболевания значимо повышается за счет предикторов, характеризующих несостоятельность противотуберкулезного иммунитета: «отсутствие противотуберкулезной вакцинации»

и «выраженный и тяжелый иммунодефицит» (40%; ОР=3,8 и 54%; ОР=3,0 соответственно).

Бытовой контакт с больным активной формой туберкулеза является ведущим фактором риска заболевания в детском возрасте. Следует отметить, что крайним проявлением эпидемиологической опасности служит инкурабельное течение туберкулеза у источника инфекции, как правило, сопряженное с поздней диагностикой распространенных, высоко заразных форм заболевания. В анамнезе детей с прогрессивным типом туберкулеза этот признак (фатальное течение заболевания у источника инфекции) встречался в пять раз чаще, чем у детей с благоприятным течением туберкулеза (37%; ОР=5,3).

В качестве независимого предиктора моделью определен ранний возраст ребенка. Склонность к прогрессированию заболевания у детей первых трех лет жизни подтверждена широкой встречаемостью этого

параметра со значимым его преобладанием в основной группе наблюдения (78%; ОР=2,7). Риск прогрессирования туберкулеза усугубляется и при отсутствии либо неадекватности химиотерапевтического воздействия на возбудитель до развития болезни («отсутствие или низкая приверженность к терапии ЛТИ»), превалирующе распространенного среди когорты детей с неблагоприятным течением туберкулеза (81%; ОР=2,3).

Определение риска прогрессивного течения туберкулеза по заданным параметрам возможно на любом этапе оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией детям. При этом набор установленных нами предикторов логически обоснован и не противоречит закономерностям развития туберкулеза в детском возрасте.

Заключение

Представленная прогностическая модель основывается на анализе обязательных в диагностическом поиске данных, что делает ее удобной для применения на любом этапе оказания противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией детям.

Формирование группы высокого риска неблагоприятного течения туберкулеза позволяет оптимизировать профилактические мероприятия и усилить эпидемиологический контроль за данной категорией пациентов. При манифестации туберкулезного процесса высокая вероятность прогрессивного варианта течения болезни наряду с другими критериями может служить основанием для коррекции химиотерапевтического режима.

Финансирование исследования. Работа не получила никакой финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

Литература/References

1. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д., Петрова А.Г. Факторы риска прогрессивного течения туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией: результаты когортного исследования. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2015; 2(81): 45–49.

Shugaeva S.N., Savilov E.D., Petrova A.G. Risk factors

of a progradient TB course in children with perinatal HIV-infection: the results of a cohort study. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika* 2015; 2(81): 45–49.

2. Аксенова В.И. Туберкулез у детей в России. *Туберкулез и социально-значимые заболевания* 2014; 5: 6–14.

Aksenova V.I. Tuberculosis in children in Russia. *Tuberkulez i sotsialno-znachimye zabolevaniya* 2014; 5: 6–14.

3. Мордык А.В., Цыганкова Е.А., Пузырева Л.В., Турица А.А. Туберкулез у детей Российской Федерации на современном этапе. *Педиатрическая фармакология* 2014; 11(3): 27–30.

Mordyk A.V., Tsygankova E.A., Puzyryova L.V., Turitsa A.A. Tuberculosis in children in the Russian Federation at the present stage. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2014; 11(3): 27–30.

4. Lamb G., Starke J. Tuberculosis in infants and children. *Microbiol Spectrum* 2017; 5(2): TNMI7-0037-2016, <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.tnmi7-0037-2016>.

5. Venturini E., Turkova A., Chiappini E., Galli L., de Martino M., Thorne C. Tuberculosis and HIV co-infection in children. *BMC Infect Dis* 2014; 14(1): S5, <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-S1-S5>.

6. Naidoo J., Mahomed N., Moodley H.A. Systemic review of tuberculosis with HIV coinfection in children. *Pediatr Radiol* 2017; 47(10): 1269–1276, <https://doi.org/10.1007/s00247-017-3895-9>.

7. Arghir O.C., Ciobotaru C., Rugina S. The impact of active tuberculosis disease on survival of human immunodeficiency virus-infected individuals. *Chest* 2009; 136(4): 71–72, https://doi.org/10.1378/chest.136.4_meetingabstracts.71s-b.

8. Hesseling A.C., Westra A.E., Werschull H., Donald P.R., Beyers N., Hussey G.D., El-Sadr W., Schaaf H.S. Outcome of HIV infected children with culture confirmed tuberculosis. *Arch Dis Child* 2005; 90(11): 1171–1174, <https://doi.org/10.1136/adc.2004.070466>.

9. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д. Факторы риска туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких* 2016; 2: 8–12.

Shugaeva S.N., Savilov E.D. Risk factors of developing tuberculosis in children with perinatal HIV infection. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2016; 2: 8–12.

10. Maralis B.J., Schaaf H.S., Graham M. Child health and tuberculosis. *Lancet Respir Med* 2014; 2(4): 254–246, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70009-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70009-8).

11. Rea L., Parker R. *Designing and conducting research*. San Francisco: Jossey-Bass; 2014.

12. Петров В.И., Недогода С.В. *Медицина, основанная на доказательствах*. М: Гэотар-Медиа; 2012.

Petrov V.I., Nedogoda S.V. *Meditsina, osnovannaya na dokazatel'stvakh* [Evidence-based medicine]. Moscow: Geotar-Media; 2012.