

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

**Плеханова М.А., Кривцова Л.А., Белкова Т.Н., Дакуко А.Н., Оксеньчук Т.В.,
Гончарова Т.А.**

ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, e-mail: dina-plus@mail.ru

В настоящее время базовыми элементами стратегии борьбы с туберкулезом являются мероприятия, ориентированные на пациента, и, в первую очередь, это ранняя диагностика туберкулеза, систематический скрининг лиц, групп повышенного риска. На основании оценки факторов риска, иммунологических и генетических маркеров туберкулезной инфекции среди 120 детей с разной степенью выраженности инфекции, было разработано три диагностических модуля для оценки вероятности развития туберкулезной инфекции с использованием теоремы Байеса и возможностей программы Microsoft Excel. Разработанные модули стали основой «Алгоритма диагностики и дифференциальной диагностики латентной и активной туберкулезной инфекции у детей», включающего два этапа: педиатрический (с уровнем принятия решения – 15 %) и фтизиатрический (с уровнем принятия решения I этапа – 33 % и II этапа – 50 %), с достаточно высоким уровнем диагностической эффективности (98 %, 80,4 % и 95,1 %, соответственно), что позволяет индивидуализировать диагностику туберкулеза и рекомендовать его на этапе выявления туберкулезной инфекции у детей – в практике врача педиатра общей лечебной сети и на этапе диагностики – в практике врача фтизиатра в условиях противотуберкулезных учреждений.

Ключевые слова: дети, факторы риска, иммунологические и генетические маркеры туберкулезной инфекции, алгоритм ранней диагностики туберкулезной инфекции.

INDIVIDUALIZATION OF PROPHYLAXIS METHODS OF TUBERCULOSIS AT CHILDREN OF THE OMSK REGION

**Plekhanova M.A., Krivtsova L.A., Belkova T.N., Dakuko A.N., Oksenchuk T.V.,
Goncharova T.A.**

FSBEI Omsk state medical University of Ministry of Health of Russia, Omsk, e-mail: dina-plus@mail.ru

Now the basic elements of strategy of fight against tuberculosis are the actions focused on the patient and first of all it is early diagnostics of tuberculosis, systematic screening of persons, groups of the increased risk. On the basis of assessment of risk factors, immunologic and genetic markers of a tuberculosis infection among 120 children with different degree of expression of an infection, three diagnostic modules were developed for assessment of probability of development of a tuberculosis infection with use of Bayes theorem and opportunities of the Microsoft Excel program. The developed modules became a basis of the "An algorithm of diagnostics and differential diagnostics of a latent and active tuberculosis infection at children" including two stages: pediatric (with decision-making level – 15 %) and phthisiatric (with the level of decision-making of the I stage – 33 % and the II stage – 50 %), with rather high level of diagnostic efficiency (98 %, 80,4 % and 95,1 %, respectively) that allows to individualize diagnostics of tuberculosis and to recommend it at a stage of detection of a tuberculosis infection at children – in practice of the pediatrician of the general medical network and at diagnostics stage – in practice of the doctor of the phthisiatrician in the conditions of TB facilities.

Keywords: children, risk factors, immunologic and genetic markers of a tuberculosis infection, algorithm of early diagnostics of a tuberculosis infection.

По заключению экспертов ВОЗ, базовыми элементами Глобальной стратегии борьбы с туберкулезом после 2015 года являются мероприятия, ориентированные на пациента. В первую очередь, это ранняя диагностика туберкулеза, систематический скрининг лиц, находившихся в контакте и групп повышенного риска [1]. У подавляющего большинства

инфицированных лиц отсутствуют признаки или симптомы туберкулеза, при этом в течение латентного туберкулеза сохраняется повышенный риск реактивации [2]. Развитие туберкулеза после инфицирования МБТ зависит от нескольких факторов, выделение которых позволяет дополнительно выявить до 25 % детей с подозрением у них наличия туберкулезной инфекции [3, 4]. Считается, что основные факторы риска для реактивации включают иммуносупрессию, например, ВИЧ, стероиды, или анти-ФНО терапия; недостаточное питание, курение, алкоголь [5]. Также, в защите от туберкулеза немаловажная роль может принадлежать генетическим факторам, в том числе регулирующими иммунные механизмы защиты [6]. Современные концепции и технологии в медицине направлены на поиск генетических, в том числе иммуногенетических, маркеров подверженности к различным заболеваниям, в том числе инфекционным [7, 8].

Основными методами активного выявления туберкулезной инфекции у детей в России являются проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л (туберкулин) до 8 лет и диаскинтест (ДСТ) после 8 лет [9]. В качестве альтернативных специфических тестов в последнее время в нашей стране используются тесты *in vitro*. Тесты IGRA оказались высоко специфичными (до 99 %), при этом имели низкую чувствительность [10, 11]. Для повышения чувствительности методов разрабатываются новые тесты с использованием различных специфичных антигенов [12, 13].

Таким образом, комплексная оценка факторов риска, современных молекулярно-генетических и иммунологических маркеров туберкулезной инфекции у детей может повысить эффективность профилактических мероприятий, что требует дальнейшего изучения.

Цель исследования

Оценка факторов риска, молекулярно-генетических и иммунологических маркеров туберкулезной инфекции для разработки алгоритма ее ранней диагностики у детей Омской области.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 120 детей в возрасте от 1 года до 17 лет. Часть детей (N=120, n=30; 25 %), была госпитализирована в специализированную туберкулезную детскую клиническую больницу г. Омска в 2014-2016 гг., с подтвержденным диагнозом туберкулеза (ТБ) (группа «ТБ»). В амбулаторных условиях было обследовано 75 % детей (N=120, n=90), из них 33,3 % пациентов (N=90, n=30) с установленной поствакцинальной аллергией, группа «ПВА». У 66,7 % пациентов (N=90, n=60) было установлено инфицирование МБТ – латентная туберкулезная инфекция (группа «ЛТИ»), из них в 50 % случаев (N=60, n=30) инфицированы МБТ были в течение года – «ЛТИ1» и в остальных случаях более года – «ЛТИ2».

Диагноз ТБ основывался на результатах клинико-лабораторного и рентгенологического исследования. Учитывались результаты туберкулинодиагностики (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л) и пробы с ДСТ.

Дополнительно всем детям было проведено специфическое иммунологическое исследование. Исследование включало определение ИФН- γ в цельной крови после 72 часовой индукции специфическими антигенами: ППД-Л, CFP32В, Rv2660с, ESAT6, 85a, ESAT6-CFP10. Оценку уровня специфического ИФН- γ проводили по определению индекса стимуляции (и.с.) [14].

Выделение ДНК из периферической крови проводили согласно инструкции набора «ДНК-кровь» («ТестГен», Россия). С использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) было проведено генотипирование двух полиморфных маркеров С-2508Т гена *MCP1* и Т-1488С гена *IFNG*. Генотипирование проводилось с использованием наборов для ПЦР в модификации FLASH (производитель «ТестГен», Россия) и амплификатора iQ5 (производитель «BioRad», США) согласно инструкциям производителей. Условия амплификации: 1. 95° – 2 мин (1 цикл); 2. 94° – 10 сек, 58° – 1 мин (40 циклов). Определение генотипов проводилось с использованием программного модуля iQ5 «Дискриминация аллелей».

Размер выборки пациентов, минимально достаточный для получения доказательных данных, был рассчитан в программе OpenEpi, версии 3. Полученные данные обрабатывались с использованием статистических программ Statistica 6,0 и Biostat.

Теорема Байеса [15] применялась для оценки вероятности наличия латентной туберкулезной инфекции или туберкулеза в конкретном симптомокомплексе P(D|S). Наиболее важную информацию при вычислениях по формуле Байеса несет отношение правдоподобия (L). Эта величина характеризует выраженность, специфичность симптома для данного заболевания, при $L < 1$ анализируемый симптом (признак) скорее нехарактерен для данного заболевания, чем характерен. Помимо оценки условных вероятностей симптомов при ТБ или ЛТИ у детей, оценивали шансы (ОШ или логарифмические отношения правдоподобия), то есть во сколько раз данный симптом вероятнее встретится, чем не встретится при ТБ или ЛТИ, если шанс конкретного симптома, больше единицы, то данный симптом встречается чаще, чем в половине процентов случаев. Байесовская модель была использована в разработанном диагностическом алгоритме для обработки поступающей информации о пациентах с подозрением на ТБ или ЛТИ. Оценивая выбранную модель для алгоритма, использовали метод «точек разделения» для расчета порогового уровня принятия решения (в случае превышения порога рискованного значения обследуемым может быть рекомендована консультация специалиста). Для оценки операционных

характеристик Байесовской модели был применен ROC-анализ. Два или более теста можно сравнивать путем рассмотрения площади (AUC) под каждой кривой. Согласно шкале значений AUC (интервал 0,9–1,0 характеризует отличное качество, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее), чем выше показатель, тем более качественная модель.

На проведение данного исследования получено разрешение этического комитета Омской государственной медицинской академии (протокол № 51 от 10.10.2012 г.). Для участия детей в иммунологическом исследовании от родителей или их законных представителей было получено добровольное информированное согласие.

Публикация подготовлена в рамках поддержанного РФФИ научного проекта № 16-16-55001 (исследование проведено за счет средств областного бюджета Омской области и Фонда).

Результаты исследования и их обсуждение

На основании проведенных исследований с оценкой медико-социальных, клинико-анамнестических данных, в том числе результатов специфического иммунологического, молекулярно-генетического исследования было разработано 3 модуля для оценки вероятности развития туберкулезной инфекции с использованием теоремы Байеса и возможностей программы MicrosoftExcel. Разработанные модули стали основой «Алгоритма диагностики и дифференциальной диагностики латентной и активной туберкулезной инфекции у детей».

Используя частоты, приведенные в таблице 1, вычислили вероятность наличия риска латентной туберкулезной инфекции у детей (частоты были рассчитаны для групп «ПВА» и «ЛТИ1»), полученные результаты были включены в модуль для педиатрического этапа диагностического алгоритма.

Таблица 1

Субъективные меры вероятности, шансы и отношения правдоподобия для отдельных симптомов у детей с ЛТИ (педиатрический этап)

№ п/п	Симптом, признак	$P(S D_1)$ ЛТИ1	$P(S D_2)$ ПВА	Шанс для пациентов с ЛТИ	Отношение правдоподобия для пациентов с ЛТИ $L(D_1 S)$
1	2	3	4	5	6
S1	возраст ребенка: 6 лет и старше	0,4000	0,1667	0,667	2,400
S2	возраст ребенка: до 3-х лет	0,5000	0,5000	1,000	1,000
S3	пол: женский	0,5333	0,4000	1,143	1,333
S4	курение в семье	0,2667	0,3667	0,364	0,727
S5	социально-сохранная семья	0,9000	0,8333	9,000	1,080
S6	осложнения беременности у матери	0,6333	0,6667	1,727	0,950
S7	выявление патологии при рождении	0,6333	0,6667	1,727	0,950
S8	масса тела при рождении до 2500 г	0,1000	0,0333	0,111	3,000
S9	грудное вскармливание	0,7667	0,7667	3,286	1,000
S10	выявление соматической патологии до 1 года	0,7000	0,4667	2,333	1,500
S11	эпизоды ОРВИ до 1 года	0,6000	0,2000	1,500	3,000

S12	дефицитные состояния до 1 года	0,4667	0,2333	0,875	2,000
S13	вакцинация БЦЖ (БЦЖ-М): р. 4 и > мм	0,7333	0,3667	2,750	2,000
S14	проф. прививки по календарю	0,3667	0,4333	0,579	0,846
S15	анемия	0,0667	0,0500	0,071	1,333
S16	отягощенный аллергологический анамнез	0,6333	0,3333	1,727	1,900
S17	респираторный аллергоз	0,2000	0,0500	0,250	4,000
S18	перенесенные детские инфекции	0,5333	0,3667	1,143	1,455
S19	группа часто болеющих детей	0,4000	0,4000	0,667	1,000
S20	хронические заболевания	0,3667	0,1667	0,579	2,200
S21	нарушения физического развития: дефицит массы тела	0,1667	0,1333	0,200	1,250
S22	социальная гр. риска по туберкулезу	0,1333	0,1667	0,154	0,800
S23	медицинская гр. риска по туберкулезу	0,4000	0,4667	0,667	0,857
S24	установленный контакт с больным туберкулезом	0,1333	0,0667	0,154	2,000
S25	проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л: положительная реакция	0,9500	0,3000	19,000	3,167
S26	проба с диаскинтестом: положительная реакция	0,1333	0,0500	0,154	2,667
S27	тест in vitro: определение уровня индуцированного ИФН- γ с ППД-Л, и.с.>3,9	0,8667	0,1333	6,500	6,500

При ранжировании полученных данных по таблице 1 было выбрано 10 признаков с наиболее высокими показателями L. Для оценки риска развития ЛТИ являлись диагностически значимыми: тест in vitro определение уровня индуцированного ИФН- γ с ППД-Л (и.с.>3,9) – ранг 1 (L=6,500), отягощенный аллергологический анамнез за счет респираторного аллергоза (L=4,000) – ранг 2, положительная реакция на 2 ТЕ ППД-Л при проведении пробы Манту (L=3,167) – ранг 3, эпизоды ОРВИ на первом году жизни (L=3,000) – ранг 4, масса тела при рождении до 2500 г(L=3,000) – ранг 5, положительная реакция на диаскинтест (L=2,667) – ранг 6, возраст ребенка: 6 лет и старше (L=2,400) – ранг 7, различные хронические заболевания (L=2,200) – ранг 8, дефицитные состояния на первом году жизни (рахит, анемия, гипотрофия) (L=2,000) – ранг 9, установленный контакт с больным туберкулезом (L=2,000) – ранг 10. Результаты ROC-анализа позволили определить оптимальные операционные характеристики модуля (чувствительность – 98,8 % и специфичность – 97,1 %) с расчетным пороговым уровнем принятия решения на уровне 15 %, в случае превышения порога рискованного значения пациентам может быть рекомендована консультация фтизиатра. Также установили высокий относительный риск развития ЛТИ у детей в случае превышения порога рискованного значения при оценке по модулю (на педиатрическом этапе) на уровне 65,442 (ДИ95 % 4,177-1025,201). Проведенный ROC – анализ операционных характеристик модуля позволил качество модуля педиатрического этапа диагностического алгоритма охарактеризовать как отличное (по шкале значений AUC показатель более 0,9) и рекомендовать его для определения риска ЛТИ у детей.

Для фтизиатрического этапа было разработано два модуля, для I этапа вычисляли вероятность наличия раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей из группы риска по ЛТИ, используя частоты, приведенные в таблице 2 (частоты были рассчитаны для группы ЛТИ1 и ЛТИ2). В модуле для II этапа – фтизиатрического – вычисляли вероятность

наличия высокого риска туберкулеза у детей с ЛТИ, используя частоты, приведенные в таблице 3 (частоты были рассчитаны для групп ТБ и ЛТИ1). Дополнительно для оценки риска туберкулеза помимо факторов риска туберкулеза, определения уровня индуцированного ИФН- γ после стимуляции специфическими антигенами: ППД-Л, CFP32B, Rv2660c, ESAT6, 85a, ESAT6-CFP10, определяли полиморфизм генов *IFNG* и *MCPI*.

Таблица 2

Субъективные меры вероятности, шансы и отношения правдоподобия для отдельных симптомов у детей с ЛТИ (фтизиатрический этап)

№ п/п	Симптом, признак	P(S D ₁) ЛТИ1	P(S D ₂) ЛТИ2	Шанс для пациентов с РППТИ	Отношение правдоподобия для пациентов с РППТИ L(D ₁ S)
1	2	3	4	5	6
S1	возраст ребенка: 6 лет и старше	0,4000	0,6667	0,667	0,600
S2	возраст ребенка: до 3-х лет	0,5000	0,4000	1,000	1,250
S3	пол: женский	0,5333	0,4667	1,143	1,143
S4	курение в семье	0,2667	0,2333	0,364	1,143
S5	социально-сохранная семья	0,9000	0,7667	9,000	1,174
S6	осложнения беременности у матери	0,6333	0,4000	1,727	1,583
S7	выявление патологии при рождении	0,6333	0,5333	1,727	1,188
S8	масса тела при рождении до 2500 г	0,1000	0,0333	0,111	3,000
S9	грудное вскармливание	0,7667	0,7333	3,286	1,045
S10	выявление соматической патологии до 1 года	0,7000	0,5000	2,333	1,400
S11	эпизоды ОРВИ до 1 года	0,6000	0,3000	1,500	2,000
S12	дефицитные состояния до 1 года	0,4667	0,4000	0,875	1,167
S13	вакцинация БЦЖ (БЦЖ-М): р. 4 и > мм	0,7333	0,5333	2,750	1,375
S14	проф. прививки по календарю	0,3667	0,6667	0,579	0,550
S15	анемия	0,0667	0,1000	0,071	0,667
S16	отягощенный аллергологический анамнез	0,6333	0,5333	1,727	1,188
S17	респираторный аллергоз	0,2000	0,1667	0,250	1,200
S18	перенесенные детские инфекции	0,5333	0,6333	1,143	0,842
S19	группа часто болеющие дети	0,4000	0,3333	0,667	1,200
S20	хронические заболевания	0,3667	0,2333	0,579	1,571
S21	нарушения физического развития: дефицит массы тела	0,1667	0,1000	0,200	1,667
S22	социальная гр. риска по туберкулезу	0,1333	0,2333	0,154	0,571
S23	медицинская гр. риска по туберкулезу	0,4000	0,2333	0,667	1,714
S24	установленный контакт с больным туберкулезом	0,1333	0,0500	0,154	2,667
S25	проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л: положительная реакция	0,9500	0,9500	19,000	1,000
S26	проба с диаскинтестом: положительная реакция	0,1333	0,0333	0,154	4,000
S27	тест in vitro: определение уровня индуцированного ИФН- γ с ППД-Л, н.с.>3,9	0,6667	0,3333	2,000	2,000
S28	ИФН- γ с CFP32B, положительный	0,5333	0,1333	1,143	4,000
S29	ИФН- γ с Rv2660c, положительный	0,8333	0,3000	5,000	2,778
S30	ИФН- γ с ESAT6, положительный	0,5333	0,1667	1,143	3,200
S31	ИФН- γ с Ag85a, положительный	0,5000	0,0667	1,000	7,500
S32	ИФН- γ с ESAT6-CFP10, положительный	0,0667	0,0500	0,071	1,333

По данным, указанным в таблице 2, установлено, что среди детей с ЛТИ в ее раннем периоде (РППТИ) среди факторов риска дополнительно отметили наличие: в анамнезе осложнения беременности у матери 63,33 %; ранний перевод детей на искусственное вскармливание 76,67 %. Среди специфических тестов при РППТИ чаще регистрировали ответ, помимо туберкулина как в тесте *invivo* (95,0 %), так и *in vitro* (66,67 %), на белки

ранней стадии развития туберкулезной инфекции: Rv2660c (83,33 %), ESAT6 (53,33 %), CFP32B (53,33 %), Ag85a (50,0 %). Результаты ROC-анализа позволили определить оптимальные операционные характеристики предлагаемого модуля для I этапа – фтизиатрического (чувствительность – 76,2 % и специфичность – 84 %) с расчетным пороговым уровнем принятия решения на уровне 33 %, что позволяет в случае превышения порога рискованного значения рекомендовать пациентам наблюдение фтизиатра и дополнительное обследование для исключения высокого риска туберкулеза. Рассчитанный коэффициент риска составил 4,160 (95 %ДИ 2,333-7,416). По величине AUC, качество модели можно охарактеризовать как хорошее (показатель 0,7–0,8).

Таблица 3

Субъективные меры вероятности, шансы и отношения правдоподобия для отдельных симптомов у детей с ТБ (фтизиатрический этап)

№ п/п	Симптом, признак	P(S D ₁) ТБ	P(S D ₂) ЛТИ1	Шанс для пациентов с ТБ	Отношение правдоподобия для пациентов с ТБ L(D ₁ S)
1	2	3	4	5	6
S1	возраст ребенка: 6 лет и старше	0,6333	0,4000	1,727	1,583
S2	возраст ребенка: до 3-х лет	0,3333	0,5000	0,500	0,667
S3	курение в семье	0,4000	0,2667	0,667	1,500
S4	социально-сохранная семья	0,2667	0,9000	0,364	0,296
S5	осложнения беременности у матери	0,6000	0,6333	1,500	0,947
S6	выявление патологии при рождении	0,5000	0,6333	1,000	0,789
S7	масса тела при рождении до 2500 г	0,0667	0,1000	0,071	0,667
S8	грудное вскармливание	0,5000	0,7667	1,000	0,652
S9	анемия	0,1667	0,0667	0,200	2,500
S10	отягощенный аллергологический анамнез	0,1333	0,6333	0,154	0,211
S11	респираторный аллергоз	0,0500	0,2000	0,053	0,250
S12	хронические заболевания	0,1667	0,3667	0,200	0,455
S13	нарушения физического развития: дефицит массы тела	0,2333	0,1667	0,304	1,400
S14	социальная гр. риска по туберкулезу	0,7586	0,1333	3,143	5,690
S15	медицинская гр. риска по туберкулезу	0,1034	0,4000	0,115	0,259
S16	установленный контакт с больным туберкулезом	0,7667	0,1333	3,286	5,750
S17	группа риска по результатам туберкулинодиагностики	0,9000	0,9500	9,000	0,947
S18	проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л: положительная реакция	0,9333	0,9500	14,000	0,982
S19	проба с диаскинтестом: положительная реакция	0,9333	0,1333	14,000	7,000
S20	тест in vitro: определение уровня индуцированного ИФН-γ с ППД-Л, и.с.>3,9	0,7333	0,2667	2,750	2,750
S21	ИФН-γ с CFP32B, и.с.>0,4	0,4333	0,6000	0,765	0,722
S22	ИФН-γ с Rv2660c, и.с.>1,0	0,3000	0,7333	0,429	0,409
S23	ИФН-γ с ESAT6, и.с.>0,35	0,3333	0,6667	0,500	0,500
S24	ИФН-γ с Ag85a, и.с.>0,3	0,3000	0,7333	0,429	0,409
S25	ИФН-γ с ESAT6-CFP10, и.с.>0,2	0,9333	0,0667	14,000	14,000
S26	IFNG, T-1488C, TT	0,2000	0,6333	0,250	0,316
S27	IFNG, T-1488C, CC	0,1667	0,1667	0,200	1,000
S28	IFNG, T-1488C, TC	0,6333	0,2000	1,727	3,167
S29	MCPI, C-2508T, TT	0,4667	0,6333	0,875	0,737
S30	MCPI, C-2508T, CC	0,0667	0,0333	0,071	2,000
S31	MCPI, C-2508T, TC	0,4667	0,3333	0,875	1,400

По данным, указанным в таблице 3, установлено, что среди детей с ТБ чаще, чем у

детей с ЛТИ, регистрировали возраст ребенка: 6 лет и старше (63,33 %); социальные факторы риска по туберкулезу (75,86 %), контакт с больным туберкулезом (76,67 %). Среди специфических тестов при ТБ чаще регистрировали положительные реакции на диаскинтест (93,33 %), в тесте *in vitro* на туберкулин (73,33 %) и на гибридный белок (93,33 %). Среди генотипов изучаемых полиморфных вариантов генов чаще регистрировали гетерозиготный генотип при полиморфизме Т-1488С гена *IFNG* (63,33 %). При ранжировании были определены диагностически значимые признаки для оценки риска развития туберкулеза у детей, так установлена высокая диагностическая ценность такого показателя, как определение уровня индуцированного ИФН- γ с ESAT6-CFP10 (ранг 1), значим также был положительный результат пробы с диаскинтестом (ранг 2), контакт с больным туберкулезом (ранг 3) и социальные факторы риска (ранг 4), а также гетерозиготный генотип при полиморфизме гена *IFNG* (Т-1488С) (ранг 5). Меньшая информативность, но диагностически значимая определена у таких факторов риска, как возраст ребенка – старше 6 лет (ранг 9), курение в семье (ранг 10), нарушение физического развития (ДМТ) и генотип ТС полиморфного варианта С-2508Т гена *MCP1* (ранг 11). Результаты ROC-анализа позволили определить оптимальные операционные характеристики предлагаемого модуля (чувствительность – 95 % и специфичность – 95,2 %) для II этапа – фтизиатрического с расчетным пороговым уровнем принятия решения – 50 %. Также был установлен высокий относительный риск развития ТБ у детей в случае превышения порога рисков значения на уровне 10,718 (95 % ДИ 4,207-27,303). Проведенный ROC-анализ операционных характеристик модуля для II этапа, по величине AUC, позволил качество модуля охарактеризовать как отличное.

На основе трех модулей был разработан «Алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики латентной и активной туберкулезной инфекции у детей», включающий два этапа: педиатрический и фтизиатрический. Первый – педиатрический этап, предусматривал оценку риска ЛТИ у детей в условиях общей лечебной сети и решения вопроса необходимости дальнейшего обследования в условиях специализированного учреждения, диагностическая эффективность данного этапа составила 98 %. Второй этап – фтизиатрический, специализированный, где было выделено два этапа. Фтизиатрический I этап для оценки раннего периода первичной туберкулезной инфекции среди детей с риском ЛТИ и решения вопроса ведения данной категории пациентов в условиях противотуберкулезного учреждения, диагностическая эффективность данного этапа составила 80,4 %. Фтизиатрический II этап, для оценки риска развития туберкулеза у детей в РПШТИ, диагностическая эффективность данного этапа составила 95,1 %.

Заключение

Оценка и выделение факторов риска, молекулярно-генетических и иммунологических маркеров туберкулезной инфекции у детей Омской области позволили сформировать три диагностических модуля и на их основе разработать «Алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики латентной и активной туберкулезной инфекции у детей» с достаточно высоким уровнем диагностической эффективности, что позволяет индивидуализировать диагностику туберкулеза и рекомендовать его на этапе выявления туберкулезной инфекции у детей – в практике врача педиатра общей лечебной сети и на этапе диагностики – в практике врача фтизиатра в условиях противотуберкулезных учреждений.

Список литературы

1. Всемирная организация здравоохранения. Исполнительный Комитет. Сто тридцать четвертая сессия. EВ134/12. Пункт 6.1 предварительной повестки дня. 29 ноября 2013г. Глобальная стратегия и цели в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015г. (Доклад Секретариата). 2013. URL: http://mednet.ru/images/stories/files/statistika/protivotuberkuleznaya_slujba/B134_12-ru.pdf (дата обращения: 28.10.17).
2. Gideon H.P. Latent tuberculosis: what the host "sees"? / H.P. Gideon, J.L. Flynn // Immunol. Res. – 2011, Aug. – Vol. 50, № 2–3. – P. 202-212.
3. Ким А.Г. Современные эпидемиологические и организационные проблемы туберкулезной инфекции у детей в условиях мегаполиса: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2005. – 17 с.
4. Поддубная Л.В. Туберкулезная инфекция у детей и подростков из семей с высокой эпидемиологической опасностью по туберкулезу: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2007. – 47 с.
5. Wallis R.S. Infectious complications of tumor necrosis factor blockade / R.S. Wallis // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 22(4). – P. 403-409.
6. Скворцова Л.А. Клиническое течение ЛУ туберкулеза у подростков / Л.А. Скворцова, М.Н. Кондакова, М.В. Павлова // Педиатрия. – 2005. – № 1. – С. 45-48.
7. Gamma Interferon Release Assays for Detection of Mycobacterium tuberculosis Infection / Madhukar Pai [et al.] // Clinical Microbiology Reviews. – January, 2014. – Vol. 27, no. 1. – P. 3-20.
8. Полиморфные варианты генов IFNG и MCP1 и их вклад в развитие туберкулеза у детей / М.А. Плеханова, Ю.И. Пацула, А.Н. Коломеец, А.П. Ткачук, В.А. Аксенова, Л.А. Кривцова, Е.С. Довгополюк // Российский иммунологический журнал. – 2016. – № 4 (10). –

С. 478-480.

9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. – 36 с.
10. Pinto L.M. Immunodiagnosis of tuberculosis: State of the Art / L.M. Pinto, J. Grenier, S.G. Schumacher // *Med. Princ. Pract.* – 2012. – № 21. – P. 4-13.
11. Venturini E. What steps do we need to take to improve diagnosis of tuberculosis in children? / E. Venturini, G. Remaschi, E. Berti // *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2015, Jul. – № 13 (7). – P. 907-922.
12. Al-Zamel F.A. Detection and diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* / F.A. Al-Zamel // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2009. – Vol. 7, № 9. – P. 1099- 1108.
13. Новые возможности в ранней диагностике туберкулезной инфекции у детей Омской области / М.А. Плеханова, Л.А. Кривцова, Т.Н. Белкова, А.Н. Дакуко, Т.В. Оксеньчук, Т.А. Гончарова // *Современные проблемы науки и образования.* – 2016. – № 6; URL:<http://www.science-education.ru/article/view?id=25797> (дата обращения: 09.10.2017).
14. Пат. 2586279 Российская Федерация. МПК G01N 33/535 Способ оценки активности туберкулезной инфекции у детей и подростков / М.А. Плеханова [и др.]; ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (RU). – № 2015124784/15; заяв. 24.06.2015; опубл. 10.06.2016. – Бюл. № 16. – 10 с.
15. Ластед Л. Введение в проблему принятия решений в медицине / Л. Ластед. – М.: Мир, 1971. – 282 с.