

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

М. А. Плеханова¹, А. Н. Дакуко²

¹ Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер, Москва, Россия

² Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия

Цель – оценка прогностической ценности факторов риска развития туберкулезной инфекции. **Материал и методы.** Проспективно за период 2014–2018 гг. обследовано 310 детей с проявлениями и без проявлений туберкулезной инфекции. Проведено сравнение факторов риска развития туберкулеза, уже используемых на практике, с результатами предпринятого специфического исследования. **Результаты.** Установлена значимость медико-биологических факторов риска развития туберкулеза на этапе латентной туберкулезной инфекции, таких как перенесенная ветряная оспа, нарушение календаря профилактических прививок, наличие аллергических заболеваний, заболеваний органов дыхания – бронхиальной астмы и повторяющихся эпизодов ОРВИ.

Ключевые слова: дети, факторы риска развития туберкулеза, латентная туберкулезная инфекция, аллергические заболевания.

Шифр специальности: 14.01.08 Педиатрия;
14.01.16 Фтизиатрия.

Автор для переписки: Плеханова Мария Александровна, e-mail: dina-plus@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Дети, инфицированные микобактериями туберкулеза (МБТ), формируют основную группу риска по туберкулезу (ТБ) [1]. Считается, что риск развития туберкулеза зависит от возраста ребенка, его окружения, социального статуса семьи, качества профилактических мероприятий, контакта с больным ТБ – одного из важнейших прогностических критериев развития ТБ у детей [2–5]. Оценка рисков и своевременное проведение профилактических мероприятий позволяют предупредить формирование ТБ у детей [2]. Анализ трех систематических обзоров, представленных

ВОЗ, позволил выделить ведущие группы факторов, формирующих высокий риск развития ТБ [6], однако дифференцированный подход к их оценке для определения рисков развития латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) и заболевания ТБ отсутствует [1, 7–8]. Дополнительные исследования необходимы, чтобы выяснить, какие факторы являются ключевыми в реактивации ЛТИ и способствуют реализации рисков инфицирования.

Цель – оценка прогностической ценности факторов риска развития туберкулезной инфекции.

ASSESSMENT OF PROGNOSTIC VALUE FOR TUBERCULOSIS RISK FACTORS IN CHILDREN

M. A. Plekhanova¹, A. N. Dakuko²

¹ Moscow Regional Antituberculosis Dispensary, Moscow, Russia

² Omsk State Medical University, Omsk, Russia

The study aims to assess the prognostic value of risk factors for tuberculosis infection. **Material and methods.** A total of 310 children with and without tuberculosis infection are prospectively examined. A comparison of the risk factors for the development of tuberculosis, already used in practice, with the results of a specific study, is carried out. **Results.** The significance of biomedical risk factors for the development of tuberculosis at the stage of latent tuberculosis infection, such as past chickenpox, untimely vaccination, the presence of allergic diseases, respiratory diseases (bronchial asthma), and recurrent episodes of viral respiratory infections, has been established.

Keywords: children, tuberculosis risk factors, latent tuberculosis infection, allergic diseases.

Code: 14.01.08 Pediatrics;
14.01.16 Phthisiology.

Corresponding Author: Mariya A. Plekhanova, e-mail: dina-plus@mail.ru

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проспективное исследование проведено в 2014–2018 гг. Под наблюдением находились 310 пациентов в возрасте до 18 лет. Было сформировано три группы: группа «ТБ» – 110 детей с установленным ТБ; группа «ЛТИ» – 156 детей с ЛТИ, группа «НТ» – 44 ребенка, не инфицированных МБТ.

Критерии исключения: отказ пациента или законного представителя от дальнейшего участия в исследовании; возраст старше 18 лет.

Группы были сопоставимы по возрасту и половому признаку ($p > 0,05$).

Группа «ТБ» формировалась после установления диагноза «туберкулез», который основывался на результатах комплексного обследования с учетом клинических, лабораторных, инструментальных и специфических иммунологических исследований. Основными формами туберкулеза были: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – 41,8 % случаев ($n = 46$); первичный туберкулезный комплекс – 34,5 % случаев ($n = 38$); инфильтративный туберкулез легких – 20,9 % случаев ($n = 23$). В большинстве случаев туберкулез был в фазе инфильтрации – 60,9 % случаев ($n = 67$), кальцинации – 26,4 % случаев ($n = 29$), реже – в фазе распада и обсеменения – 10,9 % случаев ($n = 12$), уплотнения и рассасывания – 0,9 % случаев ($n = 1$). Только в 12 случаях (10,9 %) было установлено бактериовыделение.

Группа «ЛТИ» формировалась по результатам специфической иммунодиагностики и исключения ТБ. Часть детей регистрировали в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции – 48,1 % случаев ($n = 75$).

Группа «НТ» формировалась при исключении ЛТИ. В 47,7 % случаев ($n = 21$) была установлена поствакцинальная аллергия (ПВА).

Оценка вакцинации БЦЖ (бацилла Кальмета и Герена). Основная часть детей группы «ТБ» была привита против туберкулеза – 98,2 % случаев ($n = 108$). Также были вакцинированы и дети из группы «ЛТИ» – 99,4 % случаев ($n = 155$). В группе «НТ» не привиты 8 (18,2 %) детей, основной причиной был отказ от вакцинации. Вакцинация считается результативной при наличии сформированного рубца на месте введения вакцины и реакции на туберкулин (проба Манту с 2 ТЕ) через год от момента введения БЦЖ или БЦЖ-М. Результативной вакцинация БЦЖ была у детей из группы «ТБ» – 28,7 % случаев ($n = 31$), в большинстве случаев у детей из группы «ЛТИ» – 62,6 % случаев ($n = 97$) и только у каждого четвертого ребенка в группе «НТ» – 25 % случаев ($n = 9$).

Дополнительно всем детям были проведены специфические иммунологические исследования по определению уровня гамма-интерферона (ИФН- γ) в цельной крови, стимулированного туберкулином (ППД-Л) [9]. Результат оценивали в пг/мл и по индексу стимуляции (и.с.).

Для проведения статистического анализа были использованы программы OpenEpi версия 3 и Statistica 6.0. Определяли $M \pm SEM$, доверительный интервал с уровнем $p = 0,95$ (95 % CI, или 95 % ДИ). Статистическую значимость различий оценивали по критерию χ^2 Пирсона, статистически значимыми различия считали при $p \leq 0,05$. Оценивали чувствительность и специфичность диагностических тестов с 95 % ДИ (CI), а также коэффициенты риска

(RR – relative risk) и отношение шансов (ОШ, или OR). Теорема Байеса [10] применялась для оценки вероятности наличия ЛТИ или ТБ в конкретном симптомокомплексе для сравнения шансов или логарифмических отношений правдоподобия (L): если шанс конкретного симптома больше единицы, то данный симптом встречается чаще, чем в половине процентов случаев. Байесовская модель была использована в разработке модуля диагностической программы для обработки поступающей информации о пациентах с подозрением на ЛТИ.

Было получено разрешение этического комитета Омской государственной медицинской академии на проведение данного исследования (протокол от 10.10.2012 № 51) и добровольное информированное согласие законных представителей детей на участие в нем.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведены оценка и расчет коэффициентов риска (RR) следующих важных факторов риска развития ТБ [3, 5, 8, 11]: жилищно-бытовых условий (неудовлетворительные – RR 12,53), образования родителей (среднее – RR 2,877), социального статуса семьи (неполная – RR 3,359; малообеспеченная – RR 7,942; многодетная – RR 5,247), наличия вредных привычек в семье (курение – RR 1,790). К основному риску отнесли злоупотребление в семье алкоголем и употребление наркотиков (RR 34,04). При оценке факторов учитывали также статус ребенка (неорганизованный – RR 1,513).

На этапе инфицирования МБТ социальные факторы, например занятость родителей (отсутствие постоянной работы у отца – RR 1,618, и у матери – RR 1,015), малозначимы. Анализ данных биологического анамнеза позволил выделить дополнительные факторы риска (табл. 1).

Кроме того, согласно анализу данных (табл. 1) установлено, что до рождения ребенка (antenatalный период) риски были обусловлены состоянием здоровья матери и наличием вредных привычек, таких как курение, злоупотребление алкоголем и употребление внутривенных наркотиков (героин), что также отмечено в работе А. М. Крюковой [11]. Ранее исследователями были выделены такие факторы риска развития ТБ, как возраст и экстрагенитальные заболевания матери [5, 11]. Эти условия рассматривались в качестве факторов риска инфицирования МБТ и по результатам нашего исследования. У детей группы «ЛТИ» в antenatalном периоде развития чаще регистрировали такие факторы, как возраст матери до 18 и старше 25 лет и перенесенные во время беременности острые вирусные инфекции.

Преждевременные, запоздалые или затяжные роды (RR 1,357 и RR 1,081, соответственно) как факторы риска развития ТБ и инфицирования МБТ (в интранатальном периоде) регистрировали как в группе «ТБ», так и в группе «ЛТИ». Оперативные роды достоверно чаще регистрировали в группе «ЛТИ» ($p = 0,005$), что позволило рассматривать их как возможный фактор риска. Отягощенный по ТБ наследственный анамнез был значим для обеих групп («ТБ» – RR 8,036, «ЛТИ» – RR 3,385).

Данные анализа раннего постнатального периода позволили выделить факторы риска, представленные в табл. 2.

Результаты антенатального и интранатального периодов развития детей в группах сравнения

Данные биологического анамнеза	ТБ, n = 105	ЛТИ, n = 156	НТ, n = 44	RR _{ТБ-ЛТИ} 95 % CI	Критерий $\chi^2_{ТБ-ЛТИ}$ p	RR _{ЛТИ-НТ} 95 % CI	Критерий $\chi^2_{ЛТИ-НТ}$ p
	абс (%)	абс (%)	абс (%)				
Возраст матери младше 18 лет и старше 25 лет	52 (49,5)	107 (68,6)	21 (47,7)	0,722; 0,579–0,900	9,582; 0,001	1,437; 1,036–1,993	6,483; 0,005
Вредные привычки матери:	24 (22,9)	5 (3,2)	2 (4,5)	7,131; 2,810–18,100	24,54; < 0,0000004	0,705; 0,142–3,511	0,183; 0,335
-курение	8 (33,4) n = 24	3 (60) n = 5	2 (100) n = 2	-	-	-	-
-злоупотребление алкоголем	11 (45,8) n = 24	1 (20) n = 5	0				
-употребление наркотиков	5 (20,8) n = 24	1 (20) n = 5	0				
Наличие хронических заболеваний (экстрагенитальных) у матери	62 (59)	98 (62,8)	32 (72,7)	0,940; 0,770–1,148	0,377; 0,270	0,864; 0,695–1,074	1,481; 0,112
Патология течения беременности: -токсикозы, угроза прерывания	62 (59)	88 (56,4)	34 (77,3)	1,047; 0,848–1,292	0,179; 0,336	0,730; 0,591–0,902	6,279; 0,006
-анемия	17 (16,2)	20 (12,8)	11 (25)	1,263; 0,695–2,295	0,586; 0,222	0,513; 0,266–0,988	3,887; 0,024
-инфекции (во время беременности):	19 (18,1)	60 (38,5)	11 (25)	0,471; 0,299–0,779 (хр. инф 3,467; 1,376– 8,732)	12,33; 0,0002 (7,983; 0,002)	1,538; 0,889–2,664 (остр. инф 1,692; 0,909– 3,150)	2,716; 0,049 (3,19; 0,037)
ОРВИ	5	53	9				
ВГС	1	4	2				
ВИЧ	3	0	-				
сифилис	4	0	-				
туберкулез	6	1	-				
ВПЧ		1					
ветряная оспа							
Патология в период родов (преждевременные, запоздалые, затяжные)	21 (20)	23 (14,7)	6 (13,6)	1,357; 0,793–2,322	1,237; 0,134	1,081; 0,470–2,489	0,034; 0,427
Оперативные роды: -кесарево сечение	11 (10,5)	21 (13,5)	0	0,778; 0,392–1,546	0,520; 0,235	«неопределенный»	6,618; 0,005
Наследственность по туберкулезу: -отягощена	68 (61,8) n = 110	12 (7,7)	1 (2,3)	8,036; 4,576–14,110	89,87; < 0,0000001	3,385; 0,453–25,320	1,659; 0,099

Результаты раннего постнатального периода развития детей в группах сравнения

Данные биологического анамнеза	ТБ, n = 110	ЛТИ, n = 156	НТ, n = 44	RR _{ТБ-ЛТИ} 95 % CI	Критерий $\chi^2_{ТБ-ЛТИ}$ Р	RR _{ЛТИ-НТ} 95 % CI	Критерий $\chi^2_{ЛТИ-НТ}$ Р
	абс (%)	абс (%)	абс (%)				
Состояние здоровья новорожденного: патология при рождении	56 (50,9)	98 (62,8)	32 (72,7)	0,810; 0,651–1,009	3,755; 0,026	0,864; 0,695–1,074	1,481; 0,112
Недоношенность:	14 (12,7)	9 (5,8)	3 (6,8)	2,206; 0,990–4,915	3,954; 0,023	0,846; 0,239–2,992	0,067; 0,398
Аномалии развития	9 (8,2)	15 (9,6)	1 (2,3)	0,851; 0,386–1,874	0,162; 0,344	4,231; 0,575–31,151	2,514; 0,056
При рождении масса тела до 2 500 г	11 (10)	9 (5,8)	1 (2,3)	1,733; 0,744–4,041	1,661; 0,099	2,538; 0,331–19,49	0,883; 0,174
Раннее начало кормления искусственным питанием	58 (52,7)	40 (25,6)	11 (25)	2,056; 1,493–2,833	20,34; 0,000003	1,026; 0,576–1,827	0,007; 0,466
Перенесенные ОРВИ до 1 года	25 (22,7)	62 (39,7)	12 (27,3)	0,572; 0,389–0,849	8,487; 0,002	1,457; 0,867–2,451	2,29; 0,065
Дефицитные состояния до 1 года (ЖДА, рахит, хронические расстройства питания)	15 (13,6)	27 (17,3)	8 (18,2)	0,788; 0,440–1,410	0,654; 0,209	0,952; 0,466–1,945	0,018; 0,446
Физическое и нервно-психическое развитие к 1 году жизни с задержкой	11 (10)	8 (5,1)	1 (2,3)	1,95; 0,811–4,689	2,308; 0,064	2,256; 0,290–17,560	0,651; 0,210
Профилактические прививки по индивид. графику	30 (27,3)	47 (32,2) n = 146	4(11,1) n = 36	0,847; 0,576–1,246	0,722; 0,198	3,219; 1,244–8,999	77,7; 0,003
Вакцинация: - БЦЖ	96 (88,9) n = 108	149 (96,1) n = 155	33 (91,7) n = 36	0,925; 0,859–0,996	5,233; 0,011	1,049; 0,946–1,163	1,296; 0,128
- БЦЖ-М	12 (11,1) n = 108	6 (3,9) n = 155	3 (8,3) n = 36	2,87; 1,112–7,412	5,233; 0,011	0,465; 0,122–1,770	1,296; 0,128
Результативность вакцинации БЦЖ (БЦЖ-М): Рубец 4–10 мм	77 (71,3) n = 108	107 (69) n = 155	23 (63,9) n = 36	1,033; 0,881–1,211	0,155; 0,347	1,081; 0,827–1,412	0,356; 0,276
Инfiltrат 5 и >мм (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л)	31 (28,7) n = 108	97 (62,6) n = 155	9 (25) n = 36	0,459; 0,333–0,632	29,24; < 0,0000001	2,503; 1,403–4,465	16,71; 0,00002
Низкая результативность вакцинации БЦЖ или БЦЖ-М	77 (71,3) n = 108	58(37,4) n = 155	27(75) n = 36	1,905; 1,505–2,413	29,24; < 0,0000001	0,499; 0,378–0,659	16,71; 0,00002
Детские инфекции	57 (51,8)	80 (51,3)	8 (18,2)	1,010; 0,798–1,280	0,007; 0,466	2,821; 1,480–5,377	15,26; 0,00005
Отягощенный аллергологический анамнез	16 (14,5)	67 (42,9)	12 (27,3)	0,339; 0,208–0,552	24,24; 0,0000004	1,575; 0,941–2,636	3,529; 0,030
5 и более эпизодов ОРВИ в год	21 (19,1)	41 (26,3)	10 (22,7)	0,726; 0,456–1,151	1,866; 0,086	1,156; 0,632–2,117	0,228; 0,316

В настоящее время факторы, обуславливающие неблагоприятный биологический анамнез в постнатальном периоде, не связывают с возможным риском развития ТБ у детей [1]. Ранее в единичных исследованиях обращали внимание на формирование риска при регистрации таких факторов, как недоношенность, низкая масса тела при рождении [5, 11], искусственное вскармливание [11]. В нашем исследовании (табл. 2) среди детей группы «ТБ» выделено несколько факторов, связанных с риском развития ТБ: недоношенность (RR 2,206); низкая масса тела (до 2 500 г) при рождении (RR 1,733); физическая и нервно-психическая задержка развития к году (RR 1,95); ранний переход на искусственное вскармливание (RR 2,056). При этом частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), оцениваемые как фактор риска развития ТБ [1, 11–13], у детей в группе «ТБ» менее значимы (RR 0,726), однако установлена связь ОРВИ с риском развития ЛТИ (RR 1,516). Для детей группы «ЛТИ» в качестве возможных факторов риска установлены перенесенные детские инфекции (RR 2,821) и отягощенный аллергологический анамнез (RR 1,575).

При оценке профилактических прививок установлено, что наличие нарушений календаря могло повлиять на развитие у детей ЛТИ (RR 3,219). Отсутствие [1, 14] или снижение эффективности вакцинации БЦЖ (БЦЖ-М) [3, 14] принято рассматривать в качестве специфического фактора риска развития ТБ. Нами также установлена низкая результативность вакцинации БЦЖ (БЦЖ-М) (RR 1,905) и иммунизации вакциной БЦЖ-М (RR 2,87) у детей из группы «ТБ». При этом отмечена прямая связь вакцинации БЦЖ-М с отягощенным интранатальным и ранним постнатальным периодами.

Дополнительно установлено, что в формировании риска развития ТБ важную роль играла различная соматическая патология. В ее структуре у детей группы «ТБ» были выделены: некоторые инфекционные заболевания (RR 2,836), заболевания крови (RR 1,335), эндокринные заболевания (RR 1,985), заболевания желудочно-кишечного тракта (RR 1,722) и пороки развития без малых аномалий развития сердца (МАРС) (RR 2,836). Также данная патология была значима у детей группы «ЛТИ». У детей группы «ЛТИ» отметили значимость патологии респираторного тракта (RR 3,173) с исключением из анализа случаев ОРВИ. С одинаковой частотой ($p = 0,767$) регистрировали поражения лор-органов (хронический тонзиллит, гипертрофия небных миндалин (ГНМ), аденоиды) у детей группы «ТБ» – 14,5 % случаев ($n = 16$) и «ЛТИ» – 16,7 % случаев ($n = 26$). При этом только у пациентов с ЛТИ были установлены случаи бронхиальной астмы – 8,3 % случаев ($n = 13$) и аллергического ринита – 12,2 % случаев ($n = 19$). Ранее отмечалось, что наличие аллергических заболеваний связано с высоким риском формирования ТБ, однако по результатам нашего исследования их значимость не выявлена. Учитывая связь аллергических заболеваний респираторного тракта со снижением местного иммунитета [15], возможно рассматривать их в качестве дополнительного фактора риска на этапе инфицирования МБТ.

Эпидемиологические факторы считаются основными факторами развития риска ТБ [1–3, 11, 14], в частности контакт по ТБ. В нашем исследовании наличие семейного контакта с больным ТБ создавало наиболее высокий риск (RR 8,332). Возможный риск формирова-

ния ТБ у детей (RR 2,955) отмечен также при пропуске «виража туберкулиновых проб».

Среди факторов риска развития ТБ у детей учитывается возраст, причем наибольший риск – среди детей раннего возраста [1]. В нашем исследовании установлено, что высокий риск развития ТБ отмечен у детей до трех лет (RR 1,2), инфицированных МБТ.

Ранжирование факторов риска для ЛТИ позволило установить 20 основных признаков (табл. 3).

На этапе развития ЛТИ чаще регистрировались признаки, характеризующие неблагополучный биологический анамнез в разные периоды развития ребенка. Поэтому, с одной стороны, данные результаты можно было бы рассматривать как факторы, влияющие на системный и местный иммунитет и способствующие реализации инфицирования МБТ, с другой – инфицирование МБТ выступает как неизбежный этап формирования специфического иммунитета в условиях напряженной эпидемиологической ситуации по ТБ в регионе.

Таким образом, по результатам проведенного исследования для развития ТБ у детей с ЛТИ сохранили значимость социальные факторы риска как ведущие. Среди эпидемиологических факторов риска выделили пропуск «виража туберкулиновых проб» и инфицирование МБТ в раннем возрасте, но отметили сохранение и важность такого фактора высокого риска, как контакт с больным ТБ. Среди медико-биологических факторов подтверждены: сохранение активности хронических инфекций у матери во время беременности, иммунизация вакциной БЦЖ-М (как отражение отягощенного биологического анамнеза), задержка физического и нервно-психического развития ребенка к первому году жизни. Кроме того, исследованием установлена значимость следующих факторов: наличия вредных привычек у матери во время беременности; низкой результативности вакцинации против ТБ; отсутствия грудного вскармливания; недоношенности и низкой массы тела при рождении (менее 2 500 г); наличия патологии в период родов и сопутствующей соматической патологии. Однако соматическая патология и частые простудные и аллергические заболевания не подтверждены в качестве ведущих рисков развития ТБ.

Учитывая, что факторы риска развития ЛТИ ранее не были выделены, нами впервые отмечена необходимость разделения рисков на разных этапах развития туберкулезной инфекции. На основании оценки медико-социальных и клинико-анамнестических данных, в том числе результатов специфического иммунологического исследования, был рассчитан с использованием теоремы Байеса риск развития ЛТИ у детей групп «ЛТИ» и «НТ».

Среди факторов, характерных для периода ЛТИ, установлены следующие признаки: женский пол (53,33 %); социально-сохранная семья (90,0 %); формирование рубца 4 мм и более после БЦЖ или БЦЖ-М (73,33 %); развитие патологии на первом году жизни (70,0 %) с частой регистрацией ОРВИ (60,0 %). Последний фактор реализовался и после года и был связан с отягощенным аллергологическим анамнезом (63,33 %) и перенесенными детскими инфекциями, в частности ветряной оспой (53,33 %). Среди специфических тестов при ЛТИ чаще регистрировали положительные реакции на туберкулин как в тесте *in vivo* (95,0 %), так и *in vitro* (86,67 %).

Ранжирование факторов риска по их значимости для латентной туберкулезной инфекции у детей

Признак (фактор риска)	ОШ _{ТБ-ЛТИ}	Ранг
детские инфекции (ветряная оспа)	4,737	1
патология при рождении: аномалии развития	4,574	2
врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения (Q00–Q99)	4,357	3
профилактические прививки по индивидуальному графику	4,273	4
болезни органов дыхания (J00–J99), исключены случаи ОРВИ	4,054	5
наследственность по туберкулезу:отягощена	3,583	6
болезни мочеполовой системы (N00–N99)	3,262	7
болезни органов пищеварения (K00–K93)	2,990	8
болезни глаза и его придаточного аппарата (H00–H59)	2,912	9
болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00–M99)	2,737	10
при рождении масса тела до 2 500 г	2,633	11
возраст матери младше 18 лет и старше 25 лет	2,392	12
физическое и нервно-психическое развитие к 1 году жизни с задержкой	2,324	13
острые инфекции (ОРВИ) у матери во время беременности	2,059	14
отягощенный аллергологический анамнез	2,007	15
перенесенные ОРВИ до 1 года	1,759	16
занятость отца: не работает	1,718	17
оперативные роды: кесарево сечение	1,606	18
болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00–E90)	1,424	19
5 и более эпизодов ОРВИ в год (группа детей с рекуррентными заболеваниями)	1,212	20

Значимыми признаками у детей из группы «ЛТИ» являлись: масса тела при рождении до 2 500 г (L = 3,000); дефицитные состояния до 1 года (L = 2,000); анемия (L = 1,333); аллергические заболевания верхних и нижних дыхательных путей (L = 4,000); хронические заболевания (L = 2,200); нарушения физического развития (дефицит массы тела) (L = 1,250); установленный контакт с больным ТБ (L = 2,000) и положительная реакция на диаскинтест (L = 2,667).

При ранжировании выбрано 10 признаков с наиболее высокими показателями, диагностически значимыми для оценки риска развития ЛТИ:

- ранг 1 (L = 6,500) – результаты теста in vitro по определению ИФН – γ с ППД – Л (и.с. > 3,9);
- ранг 2 – аллергические заболевания верхних и нижних дыхательных путей (L = 4,000);
- ранг 3 – результаты пробы Манту (положительная реакция на 2 ТЕ ППД – Л) (L = 3,167);
- ранг 4 – регистрация эпизодов ОРВИ на первом году жизни (L = 3,000);
- ранг 5 – масса тела при рождении до 2 500 г (L = 3,000);

- ранг 6 – положительная реакция пробы с диаскинтестом (L = 2,667);
- ранг 7 – возраст 6 лет и старше (L = 2,400);
- ранг 8 – хронические заболевания, в том числе респираторного тракта (L = 2,200);
- ранг 9 – дефицитные состояния на первом году жизни (рахит, анемия, гипотрофия) (L = 2,000);
- ранг 10 – контакт с больным ТБ (L = 2,000).

Комплексная оценка заявленных признаков позволила сформировать модуль диагностической программы по оценке риска развития ЛТИ. Проведенный ROC-анализ (ROC – receiver operating characteristic) позволил определить чувствительность и специфичность данного модуля (рис.).

Точка разделения по данным ROC-анализа для модуля программы – 15 %, что позволило рассматривать ее в качестве расчетного порогового уровня принятия решения. При расчете показателя более 15 % высока вероятность инфицирования МБТ, пациентам может быть рекомендована консультация специалиста. Была установлена высокая чувствительность (98,8 %) и специфичность (97,1 %) разработанного мо-

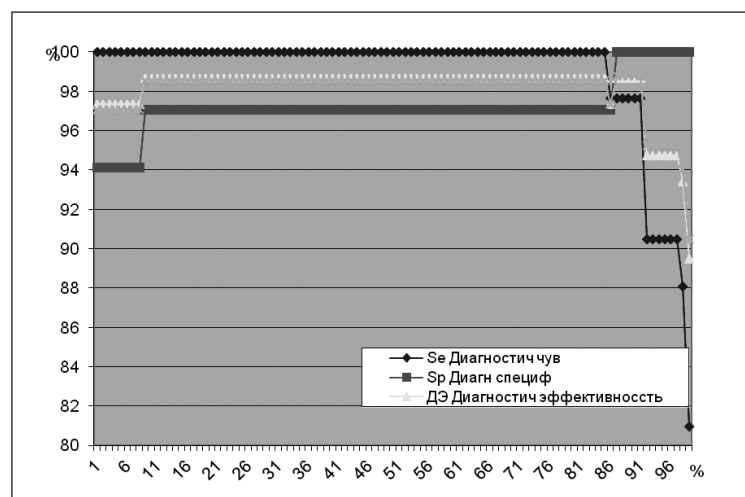


Рис. ROC-анализ расчетного порогового уровня принятия решения для модуля диагностической программы

дуля программы по выявлению риска развития ЛТИ у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных условиях туберкулез остается социально-значимым заболеванием. Для этапа ЛТИ значимы такие медико-биологические факторы, как перенесенная ветряная оспа (риск выше в 3 раза), нарушение календаря профилактических прививок (в 3 раза), аллергические заболевания (в 1,5 раза), заболевания органов дыхания (в 3 раза), частые ОРВИ (в 1,5 раза).

С учетом установленных предикторов ЛТИ разработан высокоинформативный модуль программы по

выявлению риска развития ЛТИ, что позволило рекомендовать его включение в практику педиатра для своевременного проведения профилактических мероприятий на этапе выявления туберкулезной инфекции.

Для снижения риска развития ЛТИ в качестве профилактических мероприятий рекомендованы: сохранение грудного вскармливания; иммунизация по календарю профилактических прививок, включая вакцинацию против ветряной оспы; санация хронических очагов инфекции; профилактика аллергических заболеваний и респираторных вирусных инфекций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. М.: Здоровье человека, 2015. 36 с.
2. 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. 42 с.
3. Русских Н. Ю. Факторы риска развития туберкулеза и особенности клинического течения заболевания у детей и подростков из социально-дезадаптированных семей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 30 с.
4. Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих : постановление Правительства РФ от 01.12.2004 № 715. URL: <http://www.referent.ru/1/68092> (дата обращения: 20.10.2020).
5. Ким А. Г. Современные эпидемиологические и организационные проблемы туберкулезной инфекции у детей в условиях мегаполиса : автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005. 17 с.
6. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. Женева : ВОЗ, 2015. 40 с.
7. Кушнир С. М., Бекетова А. А., Антонова Л. К. Факторы риска заболевания туберкулезом у детей дошкольного возраста с латентной туберкулезной инфекцией // Тихоокеан. мед. журнал. 2011. № 1. С. 54–56.

REFERENCES

1. Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoi tuberkuleznoi infektsii u detei. Moscow: Zdorove cheloveka, 2015. 36 p. (In Russian).
2. Poddubnaia L. V. Tuberkuleznaia infektsiia u detei i podrostkov iz semei s vysokoi epidemiologicheskoi opasnostiu po tuberkulezu : Extended abstract of Doctoral Dissertation (Medicine). Novosibirsk, 2007. 42 p. (In Russian).
3. Russkikh N. Yu. Faktory riska razvitiia tuberkuleza i osobennosti klinicheskogo techeniia zabolevaniia u detei i podrostkov iz sotsialno-dezadaptirovannykh semei : Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Moscow, 2008. 30 p. (In Russian).
4. Ob utverzhdenii perechnia sotsialno znachimyykh zabolevanii i perechnia zabolevanii, predstavliaiushchikh opasnost dlia okruzhaiushchikh : postanovlenie Pravitelstva RF ot 01.12.2004 No. 715. URL: <http://www.referent.ru/1/68092> (accessed: 20.10.2020). (In Russian).
5. Kim A. G. Sovremennye epidemiologicheskie i organizatsionnye problemy tuberkuleznoi infektsii u detei v usloviakh megapolisa: Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Saint Petersburg, 2005. 17 p. (In Russian).
6. Rukovodstvo po vedeniiu patsientov s latentnoi tuberkuleznoi infektsiei. Geneva : VOZ, 2015. 40 p. (In Russian).
7. Kushnir S. M., Beketova A. A., Antonova L. K. Faktory riska zabolevaniya tuberkulezom u detei doskolnogo vozrasta

8. Овсянкина Е. С., Юхименко Н. В., Петракова И. Ю., Хохлова Ю. Ю., Бородин Н. Н. Факторы риска развития туберкулеза у детей при наличии и отсутствии контакта с больным туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 10. С. 20–23.
9. Плеханова М. А., Пацула Ю. И., Аксенова В. А., Кривцова Л. А., Луни В. Г., Ткачук А. П., Гинцбург А. Л. Способ оценки активности туберкулезной инфекции у детей и подростков. Патент РФ на изобретение № 2586279, 10.06.2016. Бюл. № 16. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2586279> (дата обращения: 31.10.2019).
10. Ластед Л. Введение в проблему принятия решений в медицине. М.: Мир, 1971. 282 с.
11. Крюкова А. М. Факторы риска развития локальных форм туберкулеза у детей в крупном промышленном центре: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 18 с.
12. Кулакова Н. В., Лозовская М. Э. Лечение неспецифической патологии в условиях детского туберкулезного санатория // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2014. № 1–2. С. 118–119.
13. Белова Е. В., Стаханов В. А. Комплексная диагностика туберкулеза у длительно и часто болеющих детей с оценкой ряда показателей иммунитета // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2014. № 1–2. С. 112–113.
14. Касимцева О. В., Овсянкина Е. С. Способ оценки эпидемической опасности очага туберкулезной инфекции для контактных детей и подростков. Патент РФ на изобретение № 2307594, 10.10.2007. Бюл. № 28. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2307594> (дата обращения: 31.10.2020).
15. Совалкин В. И., Алтынова Е. И., Нестерова К. И., Ломброзо А. В. Роль изучения факторов местного иммунитета при патологии дыхательных путей // Фундамент. исследования. 2011. № 10–1. С. 151–154.
8. Ovsiankina E. S., Yukhimenko N. V., Petrakova I. Yu., Khokhlova Yu. Yu., Borodina N. N. Faktory riska razvitiia tuberkuleza u detei pri nalichii i otsutstvii kontakta s bolnym tuberkulezom // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2014. No. 10. P. 20–23. (In Russian).
9. Plekhanova M. A., Patsula Yu. I., Aksenova V. A., Krivtsova L. A., Lunin V. G., Tkachuk A. P., Gintsburg A. L. A method for assessing the activity of tuberculosis infection in children and adolescents. The Russian Federation patent for invention No. 2586279, 10.06.2016. Bul. No. 16. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2586279> (accessed: 31.10.2019). (In Russian).
10. Lasted L. Vvedenie v problemu priniatiia reshenii v meditsine. Moscow: Mir, 1971. 282 p. (In Russian).
11. Kryukova A. M. Faktory riska razvitiia lokalnykh form tuberkuleza u detei v krupnom promyshlennom tsentre: Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Moscow, 2008. 18 p. (In Russian).
12. Kulakova N. V., Lozovskaya M. E. Lechenie nespetsificheskoi patologii v usloviyakh detskogo tuberkuleznogo sanatoriya // Tuberkulez i sotsialno znachimye zabolevaniya. 2014. No. 1–2. P. 118–119. (In Russian).
13. Belova E. V., Stakhanov V. A. Kompleksnaia diagnostika tuberkuleza u dlitelno i chasto boleiuschikh detei s otsenkoi riada pokazatelei immuniteta // Tuberkulez i sotsialno znachimye zabolevaniya. 2014. No. 1–2. P. 112–113. (In Russian).
14. Kasimtseva O. V., Ovsyankina E. S. A method for assessing the epidemic danger of a focus of tuberculosis infection for contact children and adolescents. The Russian Federation patent for invention No. 2307594, 10.10.2007. Bul. No. 28. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2307594> (accessed: 31.10.2020). (In Russian).
15. Sovalkin V. I., Altynova E. I., Nesterova K. I., Lombrozo A. V. Rol izucheniia faktorov mestnogo immuniteta pri patologii dykhatelnykh putei // Fundament. issledovaniia. 2011. No. 10–1. P. 151–154. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Плеханова Мария Александровна – доктор медицинских наук, Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер, Москва, Россия.

ORCID: 0000-0003-1687-7598.

E-mail: dina-plus@mail.ru

Дакуко Анастасия Николаевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии ДПО, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

E-mail: doc-man85@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Mariya A. Plekhanova – Doctor of Sciences (Medicine), Moscow Regional Antituberculosis Dispensary, Moscow, Russia.

ORCID: 0000-0003-1687-7598.

E-mail: dina-plus@mail.ru

Anastasiya N. Dakuko – Candidate of Sciences (Medicine), Assistant Professor, Department of Pediatrics of the Additional Professional Education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: doc-man85@mail.ru