

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РЕАЛИЗАЦИИ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В ЛОКАЛЬНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ В УСЛОВИЯХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ДИСПАНСЕРА

Д. Н. Аджаблаева¹, Н. Н. Парпиева²

¹Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд,

²Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, локальный туберкулез, дети, очаг туберкулезной инфекции, интерлейкин-2, факторы риска.

Tayanch soʻzlar: latent tuberkulyoz infeksiyasi, mahalliy sil, bolalar, sil infeksiyasi oʻchogʻi, interleykin-2, xavf omillari.

Key words: latent tuberculosis infection, local tuberculosis, children, tuberculosis infection site, interleukin-2, risk factors.

В последние годы рядом ученых выдвинута гипотеза о диагностической эффективности параметров интерлейкинового профиля, в частности IL-2 для дифференциации лиц с ЛТИ, здоровых людей, и пациентов, страдающих активными формами туберкулеза, при котором чувствительность и специфичность составляют 83% и 76%, что также дает возможность воспринимать IL-2 также в качестве маркера ЛТИ. Исследователи констатировали возможность применения теста на IL-2 в качестве маркера для диагностики ЛТИ. Цель исследования: прогнозирование риска реализации ЛТИ в локальный туберкулез для профилактики и снижения частоты перехода латентного туберкулеза в локальные формы в условиях противотуберкулезного диспансера. Материалы и методы: проведено наблюдение за детьми с ЛТИ, проживающих в очагах туберкулезной инфекции, в течение 12-24 месяцев, которые подразделены на 2 группы сравнения: в I группу вошли 40 детей, у которых наблюдалась реализация ЛТИ в локальный туберкулез органов дыхания; во II группу вошли 80 детей, у которых реализации ЛТИ, в течении 12-24 месяцев от момента окончания диспансерного наблюдения по поводу ЛТИ, не наблюдалось. Нами использован статистический метод логистической регрессии. Значимость каждого из предикторов отражается величиной В (коэффициента регрессии В). Результаты. Создана прогностическая математическая модель риска «ЛТИ перейдет в локальный ТБ» и «ЛТИ не перейдет в локальный ТБ», которую применяли во время окончания диспансерного наблюдения за больным, перед снятием его с учета. Модель основана на 10 прогностически значимых факторах риска. При оценке статистической значимости данной модели мы получили результат, свидетельствующий о высокой чувствительности Se (95,0%) и Sp специфичности (97,5%). Анализ ROC-curve установил достоверно хорошее качество модели, при этом чувствительность составила 77,5, специфичность – 79,5, AUC–0,753. Предложенная математическая модель прогнозирования имеет хорошей достоверностью прогнозирования реализации латентной туберкулезной инфекции в локальные формы туберкулеза.

SILGA QARSHI DISPANSER SHAROITIDA LATENT TUBERKULYOZ INFEKSIYASINING MAHALLIY TUBERKULYOZGA OʻTISH XAVFINI PROGNOZLASH

Д. Н. Аджаблаева¹, Н. Н. Парпиева²

¹Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand,

²Toshkent tibbiyot akademiyasi, Toshkent, Oʻzbekiston

Soʻnggi yillarda bir qator olimlar tomonidan interleykin profili parametrlarining, xususan, IL-2 ning LTI bilan ogʻrigan shaxslarni, sogʻlom odamlarni va silning faol shakllari bilan ogʻrigan bemorlarni farqlash uchun diagnostik samaradorligi haqidagi gipoteza ilgari surilgan, bunda sezgirlik va oʻziga xoslik 83% va 76% ni tashkil qiladi, bu esa IL-2 ni LTI markeri sifatida ham qabul qilish imkonini beradi. Tadqiqotchilar IL-2 testini LTI diagnostikasi uchun marker sifatida qoʻllash mumkinligini taʼkidladilar. Tadqiqotning maqsadi: silga qarshi dispanser sharoitida yashirin sil kasalligining mahalliy shakllariga oʻtish chastotasini kamaytirish va oldini olish uchun LTI ni mahalliy silga oʻtish xavfini bashorat qilishdan iborat. Materiallar va usullar: sil infeksiyasi oʻchoqlarida yashovchi LTI bilan kasallangan bolalar 12-24 oy davomida kuzatuvdan oʻtkazildi, ular 2 ta taqqoslash guruhiga boʻlindi: I guruhga LTI ning nafas olish aʼzolarining lokal tuberkulyoziga aylanishi kuzatilgan 40 nafar bola kiritildi; II guruhga LTI boʻyicha dispanser kuzatuv tugagan paytdan boshlab 12-24 oy davomida LTI ning rivojlanishi kuzatilmagan 80 nafar bola kiritildi. Biz logistik regressiya statistik usulidan foydalandik. Har bir prediktorning ahamiyati V (regressiya koeffitsiyenti V) kattaligi bilan aks ettiriladi. Natijalar. "LTI mahalliy silga oʻtadi" va "LTI mahalliy silga oʻtmaydi" xavfining prognostik matematik modeli yaratilib, bemorning dispanser kuzatuv tugagandan soʻng, uni hisobdan chiqarishdan oldin qoʻllanildi. Model 10 ta prognostik ahamiyatga ega xavf omillariga asoslangan. Ushbu modelning statistik ahamiyatini baholashda biz Se (95,0%) sezgirli va Sp spetsifikligi (97,5%) yuqoriligidan dalolat beruvchi natijaga ega boʻldik. ROC-egri chiziq tahlili modelning sezilarli darajada yaxshi sifatini aniqladi, bunda sezgirlik 77,5, oʻziga xoslik - 79,5, AUC-0,753 ni tashkil etdi. Taklif etilgan bashoratlash matematik modeli latent sil infeksiyasining silning lokal shakllariga oʻtishini bashoratlash uchun yaxshi ishonchlilikka ega.

PREDICTING THE RISK OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION DEVELOPING INTO LOCAL TUBERCULOSIS IN THE CONDITIONS OF ANTI-TUBERCULOSIS DISPENSARY

D. N. Adjablayeva¹, N. N. Parpiyeva²

¹Samarkand state medical university, Samarkand,

²Tashkent medical academy, Tashkent, Uzbekistan

In recent years, a number of scientists have put forward a hypothesis about the diagnostic effectiveness of interleukin profile parameters, particularly IL-2, for differentiating individuals with LT, healthy individuals, and patients with active forms of tuberculosis, in which sensitivity and specificity are 83% and 76%, which also allows for the perception of IL-2 as a marker of LT. Researchers noted the possibility of using an IL-2 test as a marker for the diagnosis of LTI. The aim of the study is to predict the risk of LTI transformation into local tuberculosis for the prevention and reduction of the frequency of latent tuberculosis transition to local forms in the conditions of the tuberculosis dispensary. Materials and methods: children with LTN living in tuberculosis infection centers were observed for 12-24 months, they were divided into 2 comparison groups: group I included 40 children with LTN developing into local respiratory tuberculosis; group II included 80 children without LTN developing into local respiratory tuberculosis within 12-24 months from the end of dispensary observation for LTN. We used the logistic regression statistical method. The significance of each predictor is reflected in the value of B (regression coefficient B). Results. A prognostic mathematical model of the risk of "LTIs will transition to local TB" and "LTIs will not transition to local TB" was created, which was used at the end of the patient's dispensary observation, before the patient was removed from the account. The model is based on 10 prognostically significant risk factors. When evaluating the statistical significance of this model, we obtained a result indicating high sensitivity of Se (95.0%) and specificity of Sp (97.5%). Analysis of the ROC curve revealed a significantly good model quality, with a sensitivity of 77.5, specificity of 79.5, and AUC-0.753. The proposed mathematical model for predicting the implementation of latent tuberculosis infection into local forms of tuberculosis has good reliability.

Введение. Всемирная организация здравоохранения в рамках стратегии «End TB» ставит своей целью уменьшение летальных исходов по причине активных форм туберкулеза на 95%, а уровня всеобщей заболеваемости им на 90% к первой декаде 2035 года [1,2]. Согласно ряду авторов, в мировом масштабе, количество людей, живущих с латентной туберкулезной инфекцией, насчитывает порядка 2,3 млрд., что, в среднем составляет 1/3 детского и взрослого населения нашей планеты [3,4]. Это диктует необходимость поиска новых маркеров своевременной диагностики этого состояния. Систематический обзор и метаанализ, проведенный китайскими учеными во главе с проф. Xia Q. показал диагностическую эффективность параметров интерлейкинового профиля, в частности IL-2 для дифференциации лиц с ЛТИ, здоровых людей, и пациентов, страдающих активными формами туберкулеза. Чувствительность и специфичность количества IL-2 при дифференциальной диагностике между ЛТИ и активными формами туберкулеза составляют 83% и 76%, что также дает возможность воспринимать IL-2 также в качестве маркера ЛТИ [10]. В 2019 году группа ученых во главе с Mamishi S. также констатировали возможность применения теста на IL-2 в качестве маркера (чувствительность: 0,81, специфичность: 0,95, AUROC: 0,96) для диагностики ЛТИ у лиц, без признаков активности специфического процесса [6]. Исследования информативности IL-2 были подробно изучены европейскими исследователями, по результатам которых сделан вывод, что, концентрация IL-2 не зависит от возраста и половой принадлежности ребенка [7,8]. Luo J. в 2019 году подробно обнародовал мультиплексные цитокиновые анализы, а также привел их характеристики при сравнении с ИФА [5]. Авторы считают целесообразным применение мультиплексного анализа цитокинов вследствие более низкой коммерческой цены [9]. Нами не обнаружены оригинальные исследования только по обнаружению одного IL-2 без комбинации с другими иммунными маркерами. Данное обстоятельство диктуют необходимость дальнейших перспективных исследования по данному вопросу.

Цель исследования: прогнозирование риска реализации ЛТИ в локальный туберкулез для профилактики и снижения частоты перехода латентного туберкулеза в локальные формы в условиях противотуберкулезного диспансера.

Материалы и методы. Наши исследования включали в себя наблюдение за детьми с ЛТИ, проживающих в очагах туберкулезной инфекции, в течение 12-24 месяцев, а также анализ факторов риска реализации ЛТИ в локальный туберкулезный процесс. Выделены модифицирующие факторы риска реализации ЛТИ в локальный туберкулезный процесс. На основании результатов дано исследования был разработана математическая модель прогнозирования реализации латентной туберкулезной инфекции в локальный туберкулез на этапе ее обнаружения в общей лечебной сети, а также на этапе окончания диспансерного наблюдения по поводу ЛТИ в условиях противотуберкулезного диспансера. Дети подразделены на 2 группы сравнения: в I группу вошли 40 детей, у которых наблюдалась реализации ЛТИ

в локальный туберкулез органов дыхания; во II группу вошли 80 детей, у которых реализации ЛТИ, в течении 12-24 месяцев от момента окончания диспансерного наблюдения по поводу ЛТИ, не наблюдалось.

Критерии включения в группу «ЛТИ-переход в лок ТБ»: возраст 4-12 лет включительно, установленный диагноз ЛТИ, установленный диагноз «локальный туберкулез» в период 1-2 лет после перенесенной ЛТИ, наличие письменного согласия пациента или его родителей на участие в исследовании.

Критерии включения в группу «ЛТИ без перехода в лок ТБ»: возраст 4-12 лет включительно, установленный диагноз ЛТИ, отсутствие установленного диагноза «локальный туберкулез» в период 1-2 лет после перенесенной ЛТИ.

Во всех исследованных случаях выполнены диагностические иммунологические исследования. Для решения поставленной задачи применены прикладные статистические пакеты программы IBM SPSS Statistics, версия 29.0.2.0 (20).

Нами использован статистический метод логистической регрессии, позволяющий определить влияние всевозможных факторов риска, имеющих характер дихотомических переменных, на бинарную пару исходов, в данном случае такой парой выступили «ЛТИ перейдет в локальный туберкулез» и «ЛТИ не перейдет в локальный туберкулез». Значимость каждого из предикторов отражается величиной В (коэффициента регрессии В), SE (стандартной ошибки), статистики Вальда χ^2 (Wald Chi-Square). В случае работы и анализа количественных переменных для оценки точности предсказаний модели и качественных характеристик (чувствительность и специфичность) полученных моделей прогнозирования применен анализ ROC-кривых, а также показатель AUC (Area Under Curve) – численный показатель площади под ROC-кривой.

На основе вышеуказанных данных мы создали прогностическую математическую модель риска «ЛТИ перейдет в локальный ТБ» и «ЛТИ не перейдет в локальный ТБ», которую применяли во время окончания диспансерного наблюдения за больным, перед снятием его с учета. Модель основана на некоторых медико-биологических факторах риска, приведенных в таблице 1.

Таблица 1.

Предикторы, влияющие на переход ЛТИ в локальный ТБ (по данным о периоде диспансерного наблюдения).

№	Предиктор	В		Средне-квadraticная ошибка	Вальд	знач.	Exp (В)
		Коэффициент логистической регрессии					
1	ОРВИ	K1	-5,011	2,071	5,854	0,016	0,007
2	глистная инвазия	K2	-3,685	1,401	6,916	0,009	0,025
3	ветряная оспа	K3	-5,384	3,481	2,393	0,122	0,005
4	анемия	K4	-2,664	1,123	5,629	0,018	0,070
5	Болезни органов дыхания кроме ОРВИ и ТБ	K5	0,920	1,625	0,320	0,571	2,509
6	Болезни почек	K6	-3,821	4,316	0,784	0,376	0,022
7	ЛОР-патология	K7	-2,353	1,186	3,933	0,047	0,095
8	ОКИ	K8	-5,844	2,455	5,667	0,017	0,003
9	стресс	K9	-4,720	3,200	2,176	0,140	0,009
10	хирургическое вмешательство	K10	-4,292	3,910	1,205	0,272	0,014
11	IL-2 $\geq 1,035$ ng/ml	K11	-1,258	1,997	5,872	0,027	0,077
12	IgM $\geq 45,55$ ME/ml	K12	-1,789	1,839	5,664	0,035	0,079
	Константа		7,300	2,408	9,190	1	0,002

Основываясь на данных таблицы 1 была создана математическая модель с высокой достоверностью прогнозирования «переход в локальный ТБ-нет перехода в локальный ТБ» индивидуально для каждого ребенка с ЛТИ, проживающего в очагах туберкулезной инфекции:

$$\text{Beta} = -K + (K1 * X1) + (K2 * X2) + (K3 * X3) + (Kn * Xn) \quad (1)$$

где K1, K2 и т.д. коэффициенты логистической регрессии
X1, X2 и т. д. - коды соответствующих признаков 1, 2 и т. д.

С целью применения модели в конкретных ситуациях осуществлено формирование кодировочной таблицы (табл. 3), объединившей в себя 10 прогностически значимых факторов риска, их коэффициентные эквиваленты и кодировка. Также был выделен критерий и вероятность «переход в локальный ТБ-нет перехода в локальный ТБ», коэффициент которой составил 5,808.

Для рассчитанного значения [beta] необходимо рассчитать вероятность [p] по формуле:

$$p = 1/1+\exp^{(beta)} \tag{2}$$

Нами достоверно установлено, что при условии показателя «beta» в диапазоне 0-0,5 – существует вероятность, что событие не наступит, при условии колебания значений «beta» в диапазоне 0,6-1,0 событие наступит с большой долей вероятности. Если показатель «beta» будет больше порога отсечения, данный ребенок, страдающий ЛТИ имеет большие шансы реализации в локальный туберкулезный процесс, тогда как значение «beta» меньше 0,5 свидетельствует об отсутствии рисков перехода ЛТИ в локальный туберкулезный процесс.

Таблица 2.

Кодировочная таблица.

№ предиктора	Коэффициент (К)	предиктор	Код (X)
	7,300	«переход в локальный ТБ-нет перехода в локальный ТБ»	beta
1.	-5,011	ОРВИ	X1
		Нет	0
		Есть	1
2.	-3,685	глистная инвазия	X2
		Нет	0
		Есть	1
3.	-5,384	ветряная оспа	X3
		Нет	0
		Есть	1
4.	-2,664	анемия	X4
		Нет	0
		Есть	1
5.	0,920	Болезни органов дыхания кроме ОРВИ и ТБ	X5
		Нет	0
		Есть	1
6.	-3,821	болезни мочеполовой системы	X6
		Нет	0
		Есть	1
7.	-2,353	ЛОР-патология	X7
		Нет	0
		Есть	1
8.	-5,844	ОКИ	X8
		Нет	0
		Есть	1
9.	-4,720	стресс	X9
		Нет	0
		Есть	1
10.	-4,292	хирургическое вмешательство	X10
		Нет	0
		Есть	1
11.	-1,258	IL-2 ≥325±250,1 ng/ml	X11
		Нет	0
		Есть	1
12.	-1,789	IgM ≥1,19±0,11 ME/ ml	X12
		Нет	0
		Есть	1

Таблица 3.

Чувствительность и специфичность примененной модели.

Случаи, бывшие под наблюдением		Предсказанные		Процент правильных
		группа		
		ЛТИ перейдет в лок ТБ	ЛТИ не перейдет в лок ТБ	
группа	ЛТИ перейдет в лок ТБ	38	2	Se 95,0
	ЛТИ не перейдет в лок ТБ	1	39	Sp 97,5
Общая процентная доля				96,3
а. Значение отсечения - 500				

Примечание: $Se = TP / (TP + FN)$ (истинно положительные результаты)/(ложно отрицательные результаты);
 $Sp = TN / (TN + FP)$ (истинно отрицательные результаты)/(ложно положительные результаты).

При оценке статистической значимости данной модели мы получили результат, свидетельствующий о высокой чувствительности Se (95,0%) и Sp специфичности (97,5%) (табл. 3.).

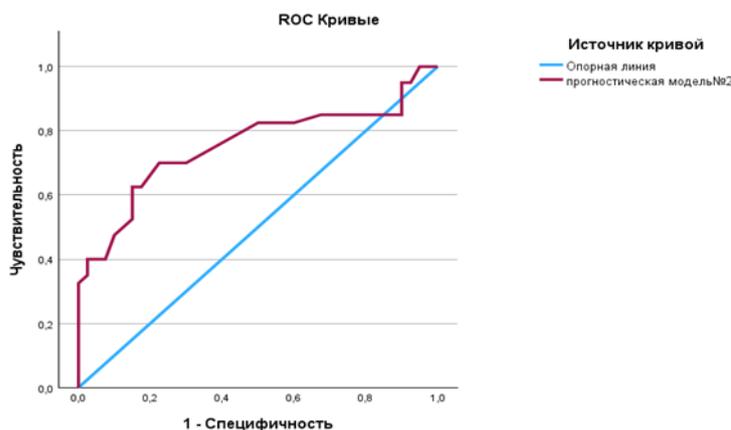
Для иллюстрации далее приводятся примеры расчета вероятности градации «переход в локальный ТБ» и «нет перехода в локальный ТБ».

Больная А., 7 лет. В течении времени диспансерного наблюдения по поводу ЛТИ болела ОРВИ (X1) – 1; глистной инвазией (X2) – 1; ветряной оспы не было (X3) – 0; была анемия (X4) – 1; болезней органов дыхания не было (X5) – 0; болезней мочеполовой системы нет (X6) – 0; не переносила Лор-патологию (X7) – 0; болела ОКИ (X8) – 1; был стресс (X9) – 1, не было хирургического вмешательства (X10) – 1, IL-2 $\geq 325 \pm 250,1$ ng/ml – 1, IgM $\geq 1,19 \pm 0,11$ ME/ml – 1. Выполнение статистического уравнения регрессии установлено, что beta равна 14,196, тогда как вероятность ошибки $p(beta) > 0,5$. Был сделан вывод, что в данном случае существует вероятность «ЛТИ перейдет в локальный ТБ». В данном клиническом случае, через 8 месяцев после окончания диспансерного наблюдения по поводу ЛТИ, установлен диагноз активной формы туберкулеза – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, инфильтративная форма, неосложненного течения.

Больной К., 12 лет. В течении времени диспансерного наблюдения по поводу ЛТИ болела ОРВИ (X1) – 1; не болел глистной инвазией (X2) – 0; ветряной оспы не было (X3) – 0; не было анемии (X4) – 0; болезней органов дыхания не было (X5) – 0; болезней мочеполовой системы нет (X6) – 0; не переносила Лор-патологию (X7) – 0; не болела ОКИ (X8) – 0; не было стресса (X9) – 0, не было хирургического вмешательства (X10) – 0, IL-2 $\geq 325 \pm 250,1$ ng/ml – 0, IgM $\geq 1,19 \pm 0,11$ ME/ml – 0. При решении уравнения регрессии $beta = 2,289$ вероятность $p(beta) < 0,5$. Таким образом, вероятность реализации ЛТИ перейдет в локальный ТБ маловероятна. В данном клиническом случае ребенок через 12 месяцев после диагностирования ЛТИ был снят с диспансерного учета и не заболел активной формой туберкулеза в течении 36 месяцев.

Для установления качества созданной математической модели для контрольных групп обследованных детей был выполнен ROC-анализ (рис. 1.). Анализ ROC-curve, для проверки качества распределения пациентов из второй группы обследованных установлено достоверно хорошее качество модели, при этом чувствительность составила 77,5, специфичность – 79,5, AUC – 0,753.

Заключение. Таким образом, основываясь на полученных нами результатах, установлено, что предложенная математическая модель прогнозирования имеет хорошей достоверностью прогнозирования реализации латентной туберкулезной инфекции в локальные формы туберкулеза. Посредством внедрения вышеописан-



1 расм. ROC-кривая после применения модели риска реализации ЛТИ в активную форму туберкулеза.

ного метода в практическую деятельность фтизиопедиатрических отделений противотуберкулезных учреждений поможет врачам-фтизиопедиатрам в прогнозировании риска реализации латентно текущей туберкулезной инфекции в активные формы туберкулеза, для объективизации и дальнейшего расчета прогноза развития активного туберкулеза, с последующим выбором персонифицированной тактики введения профилактических и терапевтических мероприятий.

Использованная литература:

1. Global tuberculosis report. 2023. n.d. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023> [Accessed 10 February 2024].
2. Jung Y.E.G., Schluger N.W. Advances in the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2020;33(2):166–172.
3. Kahwati L.C., Feltner C., Halpern M. et al. Primary care screening and treatment for latent tuberculosis infection in adults: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA.* 2016; 316(9):970–983.
4. Lighter-Fisher J., Peng C.H., Tse D.B. Cytokine responses to QuantiFERON(R) peptides, purified protein derivative and recombinant ESAT-6 in children with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;14(12):1548–1555.
5. Luo J., Zhang M., Yan B. et al. Diagnostic performance of plasma cytokine biosignature combination and MCP-1 as individual biomarkers for differentiating stages Mycobacterium tuberculosis infection. *J Infect.* 2019;78(4):281–291.
6. Mamishi S., Pourakbari B., Teymuri M. et al. Diagnostic accuracy of IL-2 for the diagnosis of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;33(12): 2111–2119.
7. Qiu X., Tang Y., Yue Y. et al. Accuracy of interferon-induced protein 10 for diagnosing latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(6):667–672.
8. Ruhwald M., Petersen J., Kofoed K. et al. Improving T-cell assays for the diagnosis of latent TB infection: potential of a diagnostic test based on IP-10. *PLoS One.* 2018;3(8):e2858.
9. The End TB strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. The official text approved by the Sixty seventh World Health Assembly, May 2014. Available at: https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf.
10. Xia Q., Huiqing W., Ying T., Xiaojuan S., Long G., Yi Q., Dezhi M. Is interleukin-2 an optimal marker for diagnosing tuberculosis infection? A systematic review and meta-analysis. *annals of medicine.* 2020, vol. 52, no. 7, 376–385. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1800073>.