

Результаты применения известных диагностических тестов и нового теста *in vitro* (TB-feron) с антигенами ESAT6-CFP10 у детей

М.Э. Лозовская, Н.А. Никифорова, Л.Н. Хамчиева, Е.Б. Васильева,
Ю.А. Яровая, О.П. Гурина, А.В. Шорина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Application results of known diagnostic tests and a new test *in-vitro* (TB-feron) with ESAT6-CFP10 antigens in children

M. Lozovskaya, N. Nikiforenko, L. Khamchiyeva, E. Vasilieva,
Yu. Yarovaya, O. Gurina, A. Shorina

St. Petersburg State Pediatric Medical University

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Введение. В настоящее время диагностика туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции у детей остается сложной. Исследование посвящено сравнению результатов кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), содержащим белки ESAT6 и CFP10, QuantiFERON (QFT) (Qiagen, Германия) и TB-Feron (TBF) (SD Biosensor, Корея). **Материалы и методы исследования.** Два теста (АТР и QFT) были параллельно поставлены 199 детям с различными формами туберкулезной инфекции, три теста (АТР, QFT и TBF) — 24 детям. **Результаты исследования.** Ответы на пробы с АТР и QFT совпадали у 164 детей (82,4%) случаев. Оба теста были положительны у 140 (70,4%) пациентов, оба отрицательны — у 24 (12,0%). Противоположные результаты тестов наблюдались у 35 (17,6%) детей. Среди них наиболее частой была комбинация результатов АТР-положительный/QFT-отрицательный — 23 (11,6%), реже встречалось сочетание АТР-отрицательный/QFT-положительный — 12 (6,0%). Среди пациентов с разнонаправленными результатами с большей частотой встречались дети раннего возраста (40,0%), а также дети с аллергическими

заболеваниями (37,1%) и имеющие сопутствующую ВИЧ-инфекцию (8,6%), по сравнению с пациентами с положительными результатами двух тестов ($p < 0,05$). Положительный тест TBF показал совпадение с АТР в 95,8% случаев, совпадение с QFT у детей в 91,7% случаев. **Заключение.** В сложных случаях диагностики дополнительно к тесту с АТР может применяться как QuantiFERON, так и TB-Feron.

Ключевые слова: туберкулез, дети, QuantiFERON-TB, TB-Feron, кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным

Summary

Introduction. Currently, diagnosis of tuberculosis and latent tuberculosis infection in children remains difficult. The study aimed to compare the results of a skin test with allergen tuberculosis recombinant (ATR), containing ESAT6 and CFP10 proteins, QuantiFERON (QFT) (Qiagen, Germany) and TB-Feron (TBF) (SD Biosensor, Korea). **Materials and methods.** Two tests (ATR and QFT) were performed in parallel on 199 children with various forms of tuberculosis infection, and three tests (ATR, QFT, and TBF)

on 24 children. **Results.** The ATR-test and QFT results coincided in 164 (82.4%) children. Both tests were positive in 140 (70.4%) patients, both tests were negative in 24 (12.0%). The opposite tests results occurred in 35 (17.6%) children. The ATR-positive/QFT-negative combination was the most frequent — 23 (11.6%), while the ATR-negative/QFT-positive combination was less frequent — 12 (6.0%). Among the patients with the opposite results, young children (40.0%), children living with HIV infection (8.6%), and allergic diseases (37.1%) were more common

compared to the patients with the positive results of the two tests, $p < 0.05$. The result of the TB-Feron test showed a match with the ATR-test in 95.8% of cases and with QFT in 91.7%. **Conclusion.** It was concluded that in difficult diagnostic cases in addition to the ATR-test either QuantiFERON or TB-Feron can be used.

Key words: tuberculosis, children, QuantiFERON-TB, TB-Feron, skin test with allergen tuberculosis recombinant

Введение

В настоящее время диагностика туберкулеза (ТБ) у детей остается сложной в связи с редкостью у них бактериовыделения и отсутствием «золотого стандарта» при выявлении латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). В течение последнего десятилетия в Российской Федерации для диагностики ЛТИ и ТБ у детей в составе скрининга используется внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР или Диаскинтест) [1–3], содержащая антигены микобактерии туберкулеза (МБТ): ESAT6 и CFP10. В зарубежных странах для выборочного обследования на туберкулез разработаны и производятся тесты *in vitro*, основанные на индукции интерферона-гамма (ИФН- γ) под воздействием тех же антигенов — Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) [4–6]. До 2021 г. в России было зарегистрировано два таких коммерческих диагностических теста, основанных на технологии IGRA. Один из них, QuantiFERON-TB (QFT), (Quigen, Германия), использует твердофазный иммуносорбентный анализ для измерения антиген-специфичной продукции ИФН- γ циркулирующими Т-клетками цельной крови (под влиянием антигенов ESAT-6, CFP-10 и TB7.7). Другой тест, T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Великобритания), с помощью техники *Elispot*, определяет количество мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих ИФН- γ в ответ на стимуляцию антигенами ESAT6 и CFP10. По данным некоторых исследований, тесты IGRA обладают большей чувствительностью и специфичностью [7] сравнению со своим аналогом *in vivo*, пробой с АТР. Другие авторы, напротив, полагают, что кожные пробы с АТР обладают лучшей способностью оценивать иммунный ответ на антигены ESAT6 и CFP10, поскольку в формировании реакции гиперчувствительности замедленного типа участвует каскад цитокиновых реакций, в отличие от тестов IGRA, которые оценивают только ответ в виде продукции ИФН- γ [8]. При сопоставлении двух IGRA тестов: T-SPOT.TB и QFT, отмечается преимущество первого, особенно у иммунокомпromетированных пациентов [9, 10]. Вместе с тем на

конечном этапе выполнения T-SPOT.TB присутствует субъективный метод оценки результата: количество мононуклеарных клеток определяется при помощи ручного считывания. Для выполнения T-SPOT.TB требуется уникальное дорогостоящее оборудование — термостат с CO₂-инкубатором и увлажнением, что повышает стоимость анализа. В 2021 г. в Российской Федерации зарегистрирована еще одна новая IGRA тест-система: TB-Feron (SD Biosensor, Корея). Как и в аналогичном тесте QuantiFERON-TB, в системе TB-Feron (TBF) используется автоматизированный протокол исследования, лишенный субъективной оценки результата, что исключает влияние «человеческого фактора» на интерпретацию результата. Отличие тест-системы TB-Feron состоит еще и в том, что в ней используются не фрагменты антигенов, как в QuantiFERON, а полноразмерные рекомбинантные антигены ESAT6, CFP10, TB 7.7, что может обеспечить более высокие чувствительность и специфичность при диагностике туберкулеза у пациентов с иммуносупрессией, а также у пациентов вне групп риска [11–13]. Хотя тесты IGRA в нашей стране не используются для массового скрининга из-за высокой стоимости, в ряде случаев (при наличии противопоказаний к введению аллергенов, иммунодефицитах, других сложных случаях диагностики) использование тестов *in vitro* показано и расширение их спектра целесообразно [14–16].

Цель исследования

Цель исследования: сопоставить результаты ответа детей на антигены микобактерий ESAT6-CFP10 *in vivo* и *in vitro* путем параллельного применения тестов АТР и QFT и двух IGRA-тестов: QuantiFERON-TB и TB-Feron.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе в исследование были включены 199 детей (100 мальчиков, 99 девочек) в возрасте от 6 мес до 14 лет с различными вариантами туберкулезной инфекции, в зависимости от которых они были разделены на три

группы: I группа — 78 детей с ЛТИ (без локальных изменений), II группа — 88 детей с активным ТБ, III группа — 33 ребенка с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (ОПТИ) в виде кальцинатов в легочной ткани и/или внутригрудных лимфатических узлах. У детей, больных активным туберкулезом (II группа — 88 детей), отмечались следующие формы: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) — 54 (61,4%), в том числе осложненный (очаги отсева, туберкулез бронхов, бронхолегочное поражение) — 18 случаев (33,3%), первичный туберкулезный комплекс (ПТК) — 18 (20,5%), инфильтративный туберкулез легких (ИТЛ) — 4 (4,5%), плеврит — 4 (4,5%), генерализованный туберкулез — 8 (9%), в том числе менингит — 1 (1,1%). Сочетание ТБ/ВИЧ было у 9 больных. Все дети прошли комплексное фтизиатрическое обследование, включающее компьютерную томографию органов грудной полости. Бактериовыделение было обнаружено у 6 детей. Пробы с АТР и QFT проводились до начала химиотерапии с интервалом не более 1 нед, причем QFT выполнялся первым. Использовалась тест-система QuantiFERON-TB Gold (QFT), содержащая пептидные антигены ESAT6, CFP10 и TB7.7 (производство Qiagen, Германия).

На втором этапе в обследование включены другие 24 ребенка (13 девочек и 11 мальчиков) в возрасте от 1 года до 14 лет, которым были выполнены три теста: внутрикожная проба с АТР, QFT, и TB-Feron (SD Biosensor, Корея). Среди 24 детей, обследованных тремя тестами, пациентов с ЛТИ было 13, с локальными формами туберкулеза — 6, с ОПТИ — 5 детей, детей с ВИЧ/ТБ не было.

Необходимым соблюденным условием было получение информированного согласия на обследование.

Полученные данные обрабатывались при помощи лицензионной программы Statistica 6.1. При определении достоверности разности относительных величин применяли χ^2 -критерий Пирсона. При наличии наблюдаемых частот менее 10 рассчитывали χ^2 с поправкой Йейтса, если наблюдаемых частот было менее 5 — точный тест Фишера для таблиц сопряженности 2x2. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Взаимосвязь показателей изучалась методом корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции (r).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, заключение № 23 от 26.10.2021.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Результаты исследования

Положительные результаты пробы с АТР отмечались в целом у 163 детей (82,0%), в I группе у 74 (94,9%)

детей, во II группе у 72 детей (81,7%), в III группе у 17 (51,5%) детей. Положительные результаты QFT отмечались у 152 (76,4%) детей, в I группе у 66 (84,6%) детей, во II группе у 71 ребенка (80,6%), в III группе у 15 детей (45,7%). Сопоставление результатов пробы с АТР и QFT выявило их совпадение у 164 (82,4%) детей. Оба теста были положительными у 140 (70,4%) детей, отрицательными — у 24 (12,0%) детей. Разнонаправленными тесты были у 35 (17,6%) детей (табл. 1), они встречались во всех трех группах. Среди 35 детей с противоположными результатами двух тестов в большинстве случаев положительный тест с АТР сочетался с отрицательным QFT — 23 (11,6%): в I группе (ЛТИ) отличия между вариантами расхождения тестов были статистически значимы ($\chi^2=5,2$; $p < 0,02$). У 12 (6%) детей при отрицательной пробе с АТР наблюдался положительный QFT. Корреляция между пробами с АТР и QFT в их количественных значениях отсутствовала ($r=0,15$). В группе детей с отрицательным QFT и положительным АТР (23 ребенка) размеры папул в пробе с АТР были как гиперергическими — 6 (26,0%) и выраженными — 8 (34,8%), так и умеренно 5 (21,8%) и слабо выраженными — 4 (17,4%), сомнительных результатов не было.

Таким образом, преобладали гиперергические и выраженные реакции (60,8%). Средний размер папулы пробы с АТР при отрицательных значениях QFT составил $13,2 \pm 1,0$ мм. При отрицательных реакциях на АТР и положительных QFT (12 человек) мы рассмотрели количественные показатели уровня гамма-интерферона, они составили от 0,384 до 4,355 МЕ/мл. В «серую зону», которая составляет 0,2–0,6 МЕ/мл (при официальном пороговом значении 0,35МЕ/мл), вошли результаты двух детей (см. табл. 1).

Отрицательные результаты обоих тестов, у больных туберкулезом детей (II группа) — 10 (11,5%) наблюдались при сочетании ТБ/ВИЧ — 5, при генерализованных формах туберкулеза — 4, острой стадии плеврита — 1 и были связаны с анергией. У больных с остаточными посттуберкулезными изменениями (III группа) — 14 (42,2%) отрицательные результаты двух тестов были закономерно связаны с затиханием активности туберкулезного процесса. Наибольший интерес представляют случаи разнонаправленных результатов тестов *in vivo* и *in vitro*, так как от предпочтения одного из них зависит тактика ведения ребенка.

Сопоставлены данные детей с двумя положительными и разнонаправленными результатами тестов по возрасту, полу, туберкулезному контакту, сопутствующей патологии, клинической форме туберкулеза (для II группы), сроком инфицирования (для I группы). С этой целью было сформировано две группы: группа наблюдения (ГН) и группа сравнения (ГС) — табл. 2.

Детей раннего возраста (от 0 до 3 лет) среди пациентов с разнонаправленными результатами было 14/35

Проба с АТР и QFT у детей с различными вариантами туберкулезной инфекции

Варианты тестов	I группа (n=78) — ЛТИ, абс. число (%)	II группа (n=88) — больные ТБ, абс. число (%)	III группа (n=33) — ОПТИ, абс. число (%)	Всего
АТР (+) QFT (+)	62 (79,5) $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,02$	65 (73,8) $p_{2-3}<0,02$	13 (39,4)	140 (70,4)
АТР (-) QFT (-)	0	10 (11,5) $p_{2-3}<0,02$	14 (42,2)	24 (12)
Разнонаправленные	16 (20,5) $p_{1-2,3}>0,05$	13 (14,8) $p_{2-3}>0,02$	6 (18,2)	35 (17,6)
АТР (+) QFT (-)	12 (15,4)	7 (7,9)	4 (12,1)	23 (11,6)
АТР (-) QFT (+)	4 (5,1)*	6 (6,8)	2 (6,1)	12 (6,0)

* Достоверные различия частот АТР (+) QFT (-) и АТР (-) QFT (+) в группе I ($p<0,02$, $\chi^2=5,2$).

Таблица 2

Соотношение детей по полу, возрасту, туберкулезному контакту и сопутствующей патологии в группах с дискордантными и однонаправленными результатами теста с АТР и QFT

Показатель	Группа наблюдения — тест с АТР и QFT дискордантные (n=35), абс. число (%)	Группа сравнения — тест с АТР и QFT положительные (n=140), абс. число (%)	Различия между группами наблюдения и сравнения
<i>Пол</i>			
Девочки	14 (40,0)	71 (50,7)	$\chi^2=1,26$ $p=0,26$
Мальчики	21 (60,0)	69 (49,3)	
<i>Возраст</i>			
До 3 лет	14 (40)	25 (17,9)	$\chi^2=8,43$ $p=0,004$
Старше 3 лет	21 (60)	115 (82,1)	
<i>Эпиданамнез</i>			
Туберкулезный контакт (+)	14 (40,0)	60 (42,9)	$\chi^2=0,101$ $p=0,750$
Туберкулезный контакт (-)	21 (60,0)	80 (57,1)	
<i>Сопутствующая патология</i>			
Аллергические заболевания/состояния	13 (37,1)	27 (19,3)	$\chi^2=5,55$ $p=0,018$
ЛОР-патология	4 (11,4)	19 (13,6)	$\chi^2=0,193$ $p=0,659$
Гельминтозы	6 (17,1)	32 (22,9)	$\chi^2=0,84$ $p=0,359$
Неврологические заболевания	2 (5,7)	5 (3,6)	$\chi^2=0,84$ $p=0,359$
ВИЧ-инфекция	3 (8,6)	1 (0,7)	$\chi^2=6,71$ $p=0,009$
Пороки развития	2 (5,7)	1 (0,7)	$\chi^2=5,15$ $p=0,023$

(40%) человек, с двумя положительными — 25/140 человек (17,9%; $\chi^2=8,5$; $p<0,003$). У детей из ГС и ГН туберкулезный контакт встречался примерно с одинаковой частотой — 46,4% (65/140) и 40% (14/35) соответственно.

Сопутствующая патология у детей в ГС была представлена: аллергической патологией — 27 (19,3%), ЛОР-патологией — 19 (13,6%), гельминтозами — 32 (22,9%), неврологической патологией — 5 (3,6%),

ВИЧ-инфекцией — 1 (0,7%), пороками развития — 1 (0,7%).

У детей в ГН аллергическая патология была у 13 (37,1%; $\chi^2=5,55$, $p<0,05$), ЛОР-патология — у 4 (11,4%), гельминтозы — у 6 (17,1%), неврологические заболевания — у 2 (5,7%), ВИЧ-инфекция — у 3 (8,6%; $\chi^2=6,71$, $p<0,05$), пороки развития — у 2 (5,7%; $\chi^2=5,15$, $p<0,05$).

Таким образом, у детей с разнонаправленными результатами тестов достоверно чаще встречались аллергические заболевания, ВИЧ-инфекция, пороки развития. Приводим пример разнонаправленных результатов пробы с АТР и QFT у ребенка с аллергическим заболеванием.

Клинический пример № 1

Девочка К., 14 лет (2006 г.р.). Туберкулезный контакт не установлен. Вакцинация БЦЖ, рубчик 4 мм. Динамика проб Манту 2ТЕ: 2007 р9, 2008 р10, 2009 р10, 2010 р11, 2011 р9, 2013 р10, 2014 р10, 2015 р9, 2016 р10, 2018 р10. Пробы с АТР: 2019 отр, 2020 отр.

Девочка наблюдалась аллергологом с диагнозом: бронхиальная астма атопическая, среднетяжелая, фармакологическая ремиссия с 5 лет на фоне базисной терапии (фликсотид). Последнее обострение бронхиальной астмы было год назад. Часто болеет ОРВИ, в анамнезе ангины и бронхиты.

Заболела остро: повышение температуры до 39 °С, головная боль, через неделю присоединился влажный кашель. Амбулаторно проведен курс супракса — 6 дней. На фоне проводимой терапии сохранялись фебрильная лихорадка, кашель. На обзорной рентгенограмме, сделанной в поликлинике (рис. 1): инфильтрация средней доли правого легкого с уменьшением доли, ателектаз. С диагнозом «острая правосторонняя пневмония» была госпитализирована в детский соматический стационар. В стационаре выполнена МСКТ органов грудной полости (рис. 2, 3), которая выявила массивную инфильтрацию и очаги в нижней доле правого легкого, инфильтративные изменения в S₁₋₂ правого и левого легких.

Проведено несколько курсов неспецифической антибактериальной терапии (цефтриаксон 9 дней, амоксицилин 14 дней, кларитромицин 14 дней, меропенем 5 дней на фоне отхаркивающей терапии и терапии бронхиальной астмы с использованием пульмикорта и фликсотид). Самочувствие девочки улучшилось, температура нормализовалась. На контрольной МСКТ органов грудной полости динамики отмечено не было, в связи с чем девочка переведена в туберкулезное отделение инфекционного стационара.

При поступлении: состояние девочки по совокупности данных средней тяжести. Активно жалоб не предъявляет. Повышенная сонливость и утомляемость. Кожа чистая, бледно-розовая. Зев умеренно гиперемирован, налетов нет. Дыхание жесткое справа,



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма девочки К., 14 лет. Инфильтрация в нижней доле правого легкого

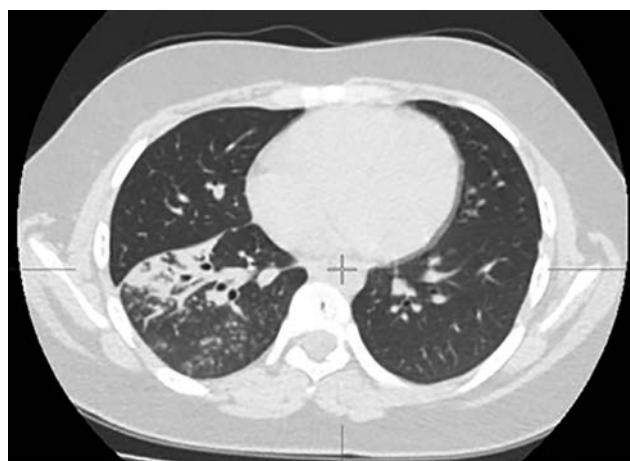


Рис. 2. МСКТ органов грудной полости при поступлении в стационар — массивная инфильтрация и очаги в нижней доле правого легкого

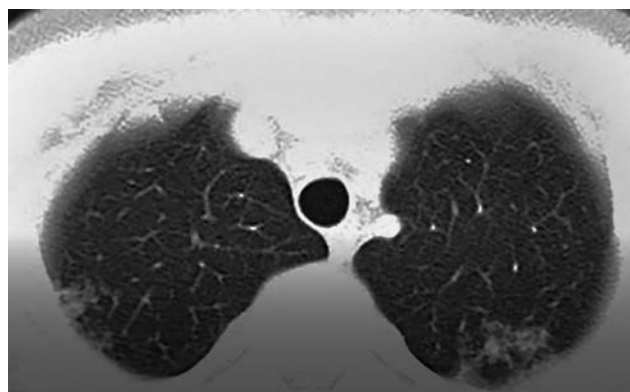


Рис. 3. МСКТ органов грудной полости при поступлении в стационар — инфильтративные изменения в S₁₋₂ правого и левого легких

хрипов нет. ЧД 18–20 в минуту. Тоны сердца чистые, ритмичные, ЧСС 76 в минуту. Живот безболезненный.

Анализ крови: Hb — 131 г/л, Эр — $4,78 \times 10^{12}$ /л, Тг — 200×10^9 /л, L — $5,9 \times 10^9$ /л, п/я — 1%, с/я — 55% эоз. — 3%, баз. — 0%, лимф. — 32%, мон. — 9%, СОЭ — 3 мм/ч. Общий анализ мочи — без патологии.

Биохимия: АЛТ — 21,9 ед./л, АСТ — 19,6 ед./л, общий билирубин — 4,0 мкмоль/л. СРБ — отр., β-ЛП — 327 усл.ед., общий белок — 72 г/л, сахар — 5,5 ммоль/л, мочевиная кислота — 317 мкмоль/л, креатинин — 63,6 мкмоль/л, альбумины 55,02%, глобулины: α₁ — 3,68%, α₂ — 17,19%, β — 13,28%, γ — 10,83%.

Иммунодиагностика: проба с АТР отрицательная. QuantiFERON — положительный.

Фибробронхоскопия выявила в области трахеи и медиальной стенки промежуточного бронха ограниченные инфильтративные изменения с изъязвлением центра и грануляционными разрастаниями по периферии.

Исследование смывов с бронхов методом GeneXpert — однократно выявлена ДНК МБТ, устойчивая к рифампицину. Методом посева выделена культура МБТ, устойчивая к H, S, R, E, Z.

Установлен диагноз: инфильтративный туберкулез S₁₋₂ правого и левого легких, нижней доли правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, осложненный инфильтративно-эрозивным туберкулезом

трахеи и промежуточного бронха справа, МБТ(+). Проведен курс специфической терапии по IV режиму. Достигнуто клиническое излечение с минимальными остаточными посттуберкулезными изменениями. Обострений бронхиальной астмы не было.

Таким образом, особенность данного случая состоит в трудностях диагностики ТБ на начальном этапе: острое начало, пневмониеподобное течение на фоне отрицательной пробы с АТР. Результативным оказался тест QuantiFERON. В данном примере диагноз верифицирован бактериовыделением, что у детей моложе 15 лет встречается редко (менее 5% случаев), поэтому использование всего арсенала средств иммунодиагностики имеет первостепенное значение. Отрицательный результат пробы с АТР на фоне туберкулеза, наиболее вероятно был связан с дисбалансом иммунного ответа на фоне аллергического заболевания (бронхиальная астма), а также длительным приемом глюкокортикоидного препарата, хотя и местного применения.

Анализ клинических форм туберкулеза у детей в группе с разнонаправленными результатами тестов *in vivo* и *in vitro* и группе с двумя положительными результатами не выявил различий по их составу, за исключением того, что в ГН были 2 случая генерализованного туберкулеза (15,4%), тогда как в ГС их не было.

Сроки инфицирования рассмотрены у детей с ЛТИ (I группа, 78 человек). Установленный ранний период первичной туберкулезной инфекции (РППТИ) со сроком инфицирования в пределах года, имел место у детей в ГН в 8 случаях из 16 (50,0%), а у пациентов в ГС только в 14 (22,5%; $p < 0,05$). У детей, которые находились в РППТИ (8), в равных пропорциях встречались результаты АТР (+) QFT (-) и АТР (-) QFT (+).

На втором этапе исследования 24 ребенка обследованы тремя тестами (табл. 3): с ЛТИ (I группа) — 13, активный туберкулез (II группа) — 6, ОПТИ (III группа) — 5. Все три теста были положительными у подавляющего большинства детей — 19 (79,2%) детей ($p < 0,05$). Все три теста были отрицательными у 2 детей (8,3%) с ОПТИ (неактивными). У остальных 3 детей тесты были разнонаправленными, у всех этих детей имела место ЛТИ. Из них у одного ребенка отсутствовало согласование между пробой с АТР и обоими IGRA-тестами (АТР — отрицательный, QFT и TBF — положительные). У двоих детей отмечено расхождение в результатах QFT- и TBF-тестов: при положительных пробах с АТР тест TBF был положительным, а QFT — отрицательным.

Клинический пример № 2

Девочка А., 11 лет (2010 г.р.), из неблагоприятных социально-бытовых условий жизни, двойного родственного туберкулезного контакта МБТ (+) с ШЛУ: с 2020 г. болели тетя и ее сожитель, последний умер от

Таблица 3

Результаты обследования 24 детей тремя тестами: проба с АТР, QFT, TBF

Варианты тестов	I группа (n=13) — ЛТИ	II группа (n=6) — больные ТБ	III группа (n=5) — ОПТИ	Всего (n=24)
АТР (+) QFT (+) TBF (+)	10	6	3	19 (79,2%)
АТР (-) QFT (+) TBF (+)	1	0	0	1 (4,2%)
АТР (+) QFT (-) TBF (+)	2	0	0	2 (8,3%)
АТР (-) QFT (-) TBF (-)	0	0	2	2 (8,3%)
<i>Итого</i>				
Совпадение всех тестов	10	6	5	21 (87,5%)
Расхождение	3	0	0	3 (12,5%)

Примечание. Пояснения в тексте.

ТБ. У ребенка проба Манту с 2 ТЕ: 2011 р4, 2014 р2, 2016 р5, 2018 р8, 2020 р 8, 2021 р10, 2022 р10. Проба с АТР: 2019 — отр., 2020 — отр., янв. 2021 — отр. По контакту в 2020 г. ребенок получил курс превентивного лечения двумя препаратами первого ряда (изониазид, пиразинамид) 180 дней. Настоящее обследование проведено в связи с появлением впервые в ноябре 2021 г. положительной пробы с АТР — папула 8 мм. QFT — отрицательный, однако другой тест IGRA, TBF, дал положительный результат. Полное фтизиатрическое обследование, включая МСКТ органов грудной полости, не выявило данных за локальную форму туберкулеза. Установлен диагноз латентной туберкулезной инфекции. С учетом резистогаммы источника и высокого риска перехода ЛТИ в локальную форму ТБ, ребенку назначен курс превентивного лечения двумя препаратами второго ряда (протионамид, циклосерин). В настоящее время девочка здорова. Таким образом, у ребенка во время появившейся впервые положительной пробы с АТР отмечались разнонаправленные результаты тестов IGRA, причем один из них (TBF) совпадал с положительным результатом кожной пробы с АТР, а другой (QFT) был отрицательным.

Оценивая в целом результаты нового теста TB-Feron, следует констатировать в подавляющем большинстве случаев их совпадение с результатами общепризнанных тестов: пробы с АТР у 95,8% и QFT у 91,7% детей.

Обсуждение результатов

Таким образом, у детей с различными вариантами туберкулезной инфекции результаты проб с АТР и QFT совпадают в большинстве случаев (82,4%). Среди разнонаправленных результатов преобладает вариант АТР-положительный/QFT-отрицательный, особенно в группе с ЛТИ, где он составляет 15,4% ($p < 0,05$). Кор-

реляции между количественными значениями двух тестов не прослеживаются. Среди пациентов с разнонаправленными результатами тестов с большей частотой встречаются дети раннего возраста (40,0%), с наличием аллергических заболеваний (37,1%) и ВИЧ-инфекцией (8,6%) по сравнению с пациентами, имеющими положительные результаты обоих тестов. У детей с ЛТИ при разнонаправленных результатах тестов достоверно чаще диагностируются ранний период первичной туберкулезной инфекции, чем у пациентов с двумя положительными результатами. Наиболее вероятная причина разнонаправленности результатов тестов с ESAT6 — CFP10 *in vitro* и *in vivo* состоит в том, что иммунный ответ на инфекцию не сформирован полностью, находится в состоянии дисбаланса или в процессе угасания (у пациентов с остаточными посттуберкулезными изменениями).

Заключение

Проба с АТР предпочтительна при массовом скрининге на туберкулез детского населения, так как она более простая, дешевая и в подавляющем большинстве случаев совпадает по результатам с тестами IGRA. Применение тестов IGRA, дополнительно или вместо пробы с АТР, показано в сложных диагностических ситуациях, в том числе при коротком сроке инфицирования, у детей раннего возраста, при наличии иммунодефицитов и аллергических заболеваний. Зарегистрированный в Российской Федерации в 2021 г. новый тест TB-Feron (Корея) может использоваться как равноценная альтернатива QFT и пробе с АТР, когда их постановка затруднена или невозможна, или результат вызывает сомнения. Также он может быть назначен в трудных диагностических случаях в качестве второго теста с ESAT6 — CFP10, когда первый тест дал отрицательный результат, а диагноз ТБ не исключен.

Список литературы

- Аксенова В.А., Барышников Л.А., Клевно Н.И., Кудлай Д.А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России — прошлое, настоящее, будущее. Туберкулез и болезни легких 2019; 97 (9): 59–66 [Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia — past, present, future. Tuberkulez i bolezni legkih 2019; 9 (97): 59–66 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-66.
- Лозовская М.Э., Никифорова Н.Н., Клочкова Л.В., Васильева Е.Б., Мосина А.В. Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге. Педиатр 2018; № 5 (9): 5–12 [Lozovskaya M.E., Nikiforenko N.A., Klochkova L.V., Vasilyeva E.B., Mosina A.V. Clinical and epidemiological features of tuberculosis in young children in Saint Petersburg. Pediatr 2018; 9 (5): 5–12 (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED955-12.
- Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М., Леви Д.Т., Сельцовский П.П. 10 лет кожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) и 110 лет туберкулиновой пробе Манту — сравнение эффективности. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2017; 17 (2): 67–77 [Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Levi D.T., Seltsovskiy P.P. 10 years of skin test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) and 110 years of Mantoux tuberculin test — comparison of effectiveness. Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lecheniye 2017; 17 (2): 67–77 (In Russ.)].
- Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. World Health Organization. Geneva, 2018.
- Pai M., Sotgiu G. Diagnostics for latent TB infection: incremental, not transformative progress. Eur. Respir. J. 2016; 47 (3): 704–706. doi: 10.1183/13993003.01910-2015.
- Zellweger J.P., Sotgiu G., Corradi M., Durando P. The diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI): currently available tests,

- future developments, and perspectives to eliminate tuberculosis (TB). *Med. Lav.* 2020; 111 (3): 170–183. doi: 10.23749/mdl.v111i3.9983.
7. Старшинова А.А., Ананьев С.М., Овчинникова Ю.Э., Корнева Н.В., Довгалюк И.Ф. Результаты применения иммунологических тестов нового поколения у детей в условиях массовой вакцинации против туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких* 2017; 95 (5): 46–52 [Starshinova A.A., Ananyev S.M., Ovchinnikova Yu.E., Korneva N.V., Dovgalyuk I.F. Results of immunological testing of new generation in children under massive vaccination against tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2017; 95 (5): 46–52 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-46-52.
 8. Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких* 2020; 98 (8): 63–74 [Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2020; 98 (8): 63–74 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74.
 9. Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Власова Б., Кузнецова А.Н. Возможности тестов *in vitro* в диагностике туберкулеза (обзор литературы). *Медицинский альянс* 2021; 9 (2): 15–21 [Borodulina E.A., Kudlay D.A., Vlasova B., Kuznetsova A.N. Potential use of *in vitro* tests in the diagnosis of tuberculosis. *Medicinskij al'yans*. 2021; 9 (2): 15-21 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2021-9-2-15-21.
 10. Еременко Е.Р., Бородулина Е.А., Сергеева И.А., Кудлай Д.А., Бородулин Б.Е. Рекомбинантный *in vitro* тест T-SPOT.TB как метод скрининга для ранней диагностики туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких* 2020; 98 (4): 48–52 [Eremenko E.P., Borodulina E.A., Sergeeva I.A., Kudlay D.A., Borodulin B.E. Recombinant *in vitro* test T-SPOT.TB as a screening method of early diagnosis of tuberculosis infection. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2020; 98 (4): 48–52 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-4-48-52.
 11. Benachinmardi K., Sampath S., Rao M. Evaluation of a new Interferon Gamma release assay, in comparison to tuberculin skin tests and quantiferon tuberculosis Goldplus for the detection of latent tuberculosis infection in children from a high tuberculosis burden setting. *Int. J. Mycobacteriol.* 2021; 10: 142–148. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_44_21.
 12. Kweon O.J., Lim Y.K., Kim H.R. et al. Performance evaluation of newly developed fluorescence immunoassaybased interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2022; 55 (2): 328–331. doi: 10.1016/j.jmii.2021.05.007.
 13. Jung J., Jhun B.W., Jeong, M., Yoon S.J., Huh H.J., Jung, C.W., Kim K., Park J.B., Kim D.J., Huh W. et al. Is the New Interferon-Gamma Releasing Assay Beneficial for the Diagnosis of Latent and Active Mycobacterium tuberculosis Infections in Tertiary Care Setting? *J. Clin. Med.* 2021; 10 (7): 1376. doi: 10.3390/jcm10071376.
 14. Лозовская М.Э., Белушков В.В., Гурина О.П., Васильева Е.Б., Ключкова Л.В. Сравнительная оценка инновационных тестов в диагностике латентной и активной туберкулезной инфекции у детей. *Педиатр.* 2014; 5 (3): 46–50 [Lozovskaya M.E., Belushkov V.V., Gurina O.P., Vasilyeva E.B., Klochkova L.V. Comparative evaluation of innovative diagnostic tests for latent and active TB infection in children. *Pediatr* 2014; 5 (3): 46–50 (In Russ.)].
 15. Слогоцкая Л.В., Синицын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких* 2019; 97 (11): 46–58 [Slogotskaya L.V., Sinitsyn M.V., Kudlay D.A. Potentialities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2019; 97 (11): 46–58 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-46-58.
 16. Плеханова М.А., Аксенова В.А., Кривцова Л.А. Персонализированная ранняя диагностика и прогнозирование течения туберкулезной инфекции у детей с выделением предикторов латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких* 2021; 1 (99): 33–39 [Plekhanova M.A., Aksenova V.A., Krivtsova L.A. Personalized early diagnosis and prediction of the tuberculosis infection course in children identifying of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2021; 99 (1): 33–37 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-1-33-39.

Поступила в редакцию 06.08.2022 г.

Сведения об авторах:

Лозовская Марина Эдуардовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru; ORCID 0000-0001-5777-278X;

Никифоренко Наталья Александровна — аспирант кафедры фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: nia-nin@list.ru; ORCID 0000-0002-2896-2207;

Хамчиева Лейла Николаевна — ассистент кафедры фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: khamchieva@yandex.ru; ORCID 0000-0002-7868-1163;

Васильева Елена Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: helenchern27@mail.ru; ORCID 0000-0002-9681-6551;

Яровая Юлия Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: julia-yarovaya@mail.ru; ORCID 0000-0001-8700-9267;

Гурина Ольга Петровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии Научно-исследовательского центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: ol.gurina@yandex.ru; ORCID 0000-0002-10665423;

Шорина Анастасия Владимировна — клинический ординатор кафедры фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: anastasiyashorina@mail.ru; ORCID 0000-0002-3690-949X.