

УДК 616.24-002.5-053.2-07+616.24-036.12-053.2-07
DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-25-29



Сопоставление результатов иммунодиагностических тестов *in vivo* (проба Манту и проба с АТФ) и *in vitro* (QuantiFERON – GIT) в группах детей, имеющих хроническую неспецифическую бронхолегочную патологию в сочетании с различными проявлениями туберкулезной инфекции

С.Л. Наконечная¹, В.А. Аксенова^{1,3}, Ю.Л. Мизерницкий²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Цель: подбор и сочетание иммунодиагностических тестов для выявления активного туберкулеза у детей, имеющих сопутствующую бронхолегочную патологию. **Материалы и методы.** Нами проведено перспективное исследование детей и подростков ($n = 236$) с изолированным туберкулезом органов дыхания, с туберкулезом органов дыхания и наличием аллергических или инфекционно-воспалительных форм хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ), с хроническими неспецифическими заболеваниями легких и достоверным отсутствием активного туберкулеза, но инфицированных микобактерией туберкулеза. Всем пациентам были проведены иммунодиагностические тесты: проба Манту, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТФ), QuantiFERON – GIT. **Результаты.** Установлено, что проба Манту и проба АТФ обладают высокой чувствительностью как у детей с туберкулезом и сопутствующей патологией, так и без нее; у детей с сопутствующей туберкулезу бронхолегочной патологией результаты пробы Манту имеют некоторое отличие от результатов пробы у детей с изолированным туберкулезом. Проба Манту может быть положительной в результате многих других факторов кроме активной туберкулезной инфекции. А именно, аллергическая и инфекционно-воспалительная патологии легких оказывают влияние на результаты пробы Манту и у этой группы имеется тенденция к измененной чувствительности к тестам. В таком случае *in vitro* диагностика предпочтительнее, так как QuantiFERON-тест обладает высокой чувствительностью при туберкулезном процессе, независимо от наличия ХНЗЛ. **Заключение.** Дети с ХНЗЛ инфекционно-воспалительного характера нуждаются в поэтапном обследовании с применением *in vivo* тестов и при необходимости *in vitro*. Детям с ХНЗЛ аллергического характера показано проведение теста *in vitro* уже на первом этапе.

Ключевые слова: дети, туберкулез, хронические неспецифические заболевания легких, иммунодиагностика, кожный тест

Поступила в редакцию 18.09.22. Получена после доработки 07.10.22. Принята к печати 18.11.22

Для цитирования: Наконечная С.Л., Аксенова В.А., Мизерницкий Ю.Л. Сопоставление результатов иммунодиагностических тестов *in vivo* (проба Манту и проба с АТФ) и *in vitro* (QuantiFERON – GIT) в группах детей, имеющих хроническую неспецифическую бронхолегочную патологию в сочетании с различными проявлениями туберкулезной инфекции. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;4:25–29. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-25-29

Для корреспонденции: Наконечная Софья Левановна – аспирант Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний (127473, Москва, ул. Дзержинского, 4, корп. 2.); ORCID: 0000-0003-2288-9501; тел.: +7 (916) 806-81-01; e-mail: prostosonya@rambler.ru

Comparative sensitivity of immunodiagnostic tests *in vivo* (Mantoux and RTA) and *in vitro* (QuantiFERON – GIT) in children with chronic nonspecific bronchopulmonary pathology associated with various tuberculosis

S.L. Nakonechnaya¹, V.A. Aksenova^{1,3}, Yu.L. Mizernitskiy²

¹ National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia; ² Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. Veltishev of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ³ First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. Selection and combination of immunodiagnostic tests to detect active tuberculosis (TB) in children with concomitant bronchopulmonary pathologies. **Materials and methods.** A prospective study of children and adolescents ($n = 236$) was conducted, which included cases with localized pulmonary tuberculosis; pulmonary tuberculosis associated with allergic or infectious and inflammatory forms of chronic nonspecific lung diseases (CNSLD); chronic nonspecific lung diseases under a significant absence of active TB but the presence of Mycobacterium tuberculosis. All patients underwent immunodiagnosis

tic tests by Mantoux test, recombinant tuberculosis allergen (RTA) test, and QuantiFERON – GIT. **Results.** Mantoux and RTA tests were found to exhibit high sensitivity in children both with tuberculosis associated with concomitant pathologies and without such pathologies. Differences were observed in the results obtained by the Mantoux test in children with tuberculosis-associated bronchopulmonary pathology and those with localized tuberculosis. The Mantoux test may be positive as a result of many factors, other than active TB infection. Thus, children with allergic and infectious-inflammatory pathologies of the lungs exhibit an altered sensitivity to the Mantoux test. Such cases require *in vitro* diagnostics with the QuantiFERON test, whose sensitivity is high despite the presence of CNSLD. **Conclusions.** Children with infectious-inflammatory CNSLD should undergo TB examination in stages based on *in vivo* and *in vitro* tests, when necessary. Children with allergic CNSLD should undergo *in vitro* tests at the first stage.

Keywords: children, tuberculosis, chronic nonspecific lung diseases, immunodiagnostics, skin tests

Received 18 September 2022. Revised 10 October 2022. Accepted 18 November 2022

For citation: Nakonechnaya S.L., Aksenova V.A., Mizernitskiy Yu.L. Comparative sensitivity of immunodiagnostic tests *in vivo* (Mantoux and RTA) and *in vitro* (QuantiFERON – GIT) in children with chronic nonspecific bronchopulmonary pathology associated with various tuberculosis. *Pacific Medical Journal.* 2022;4:25–29. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-25-29

Corresponding author: Sofya L. Nakonechnaya, postgraduate student of the National Medical Research Center for Phthiopulmonology and Infectious Diseases (4, build. 2, Dostoevsky str., Moscow, 127473, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-2288-9501; phone: 8-916-806-81-01; e-mail: prostosonya@rambler.ru

Определяющим компонентом стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза является систематическое обследование лиц из групп высокого риска по туберкулезу. Одну из таких групп представляют собой дети с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. В последние годы актуальным является подбор и сочетание иммунодиагностических тестов для выявления активного туберкулеза у детей, имеющих сопутствующую бронхолегочную патологию [1, 2].

В течение ста лет основным методом раннего выявления туберкулеза у детей являлась массовая туберкулинодиагностика. Открытие антигенов, специфичных для *Mycobacterium tuberculosis* и отсутствующих в вакцинном штамме *Mycobacterium bovis* BCG, привело к разработке пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), лабораторных IGRA-тестов (анализ высвобождения гамма-интерферона, Interferon-Gamma Release Assays, интерферон гамма релиз ассейс). В литературе имеются данные, что внедрение пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в диагностическую практику позволяет эффективно выявлять пациентов с высоким риском развития туберкулеза [1]. На сегодня, по данным Global TB Report, IGRA-тесты рекомендованы для применения во всем мире [2], а именно QuantiFERON-TB Gold In-Tube является «золотым стандартом» из всех международно признанных эталонных стандартах на туберкулезную инфекцию из IGRA-тестов [3].

Однако, учитывая стоимость лабораторных тестов, они могут применяться только при наличии противопоказаний для проведения кожных иммунологических проб и в отдельных группах пациентов. Особую группу при диагностике туберкулеза представляют дети с аллергическими заболеваниями [4]. Аллергические состояния являются противопоказанием к постановке внутрикожных проб, поэтому требуют альтернативных методов диагностики туберкулеза [5].

ковом отделения НМИЦ ФПИ и НИКИ педиатрии. Исследование было одобрено этическим комитетом. Для участия детей в исследовании от родителей или их законных представителей было получено добровольное информированное согласие (протокол № 81 от 11.10.2019 г.).

Под нашим наблюдением находилось 236 детей и подростков в возрасте от 1 года до 17 лет. При анализе результатов иммунодиагностических тестов для выявления туберкулеза при сопутствующей неспецифической бронхолегочной патологии и без нее мы разделили детей на три подгруппы.

1. Дети и подростки с туберкулезом органов дыхания и достоверным отсутствием ХНЗЛ – 93 человека (ТБ).

2. Дети и подростки с туберкулезом органов дыхания и наличием различных форм ХНЗЛ – 65 человек (ТБ + ХНЗЛ).

3. Дети и подростки с хроническими неспецифическими заболеваниями легких и достоверным отсутствием активного туберкулеза, но инфицированные микобактерией туберкулеза – 78 человек (ХНЗЛ).

Критериями включения являлись дети с хроническими неспецифическими заболеваниями легких и впервые выявленным активным туберкулезом органов. Критерием исключения являлось наличие у пациентов сопутствующих соматических заболеваний других органов и систем, осложняющих течение основного процесса в органах дыхания.

Всем пациентам проводили специфические иммунологические тесты: проба Манту, проба с АТР, QuantiFERON – GIT. Далее проводилось сравнение результатов этих тестов между собой в трех группах.

Статистическую значимость различий оценивали по критерию χ^2 . При сравнении результатов иммунодиагностических проб использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера в зависимости от минимального предполагаемого числа. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Статистическую обработку материалов проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2016, IBM SPSS Statistics (26-я версия) и портала <https://medstatistic.ru/>.

Материалы и методы

Проведено открытое, простое, сплошное, сравнительное, многоцентровое исследование в период с 2019 по 2020 г. на базе стационара детско-подрост-

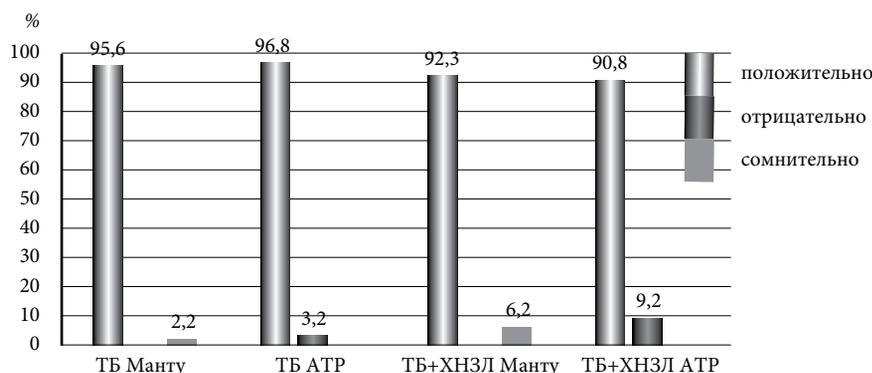


Рис. 1. Сравнение результатов пробы Манту и пробы с АТР у детей с ТБ и ТБ+ХНЗЛ. Описание в тексте.

Результаты исследования

Нами проведено сравнение результатов пробы Манту и пробы с АТР в группах ТБ и ТБ + ХНЗЛ.

В группе с диагнозом ТБ на пробу Манту положительные (89) и гиперергические (2) пробы реакции отмечены у 91 из обследованных детей ((97,8%) 95% ДИ [92,4–99,7]), сомнительные пробы отмечались у 2 детей ((2,2%) 95% ДИ [0,2–7,6]). По результатам пробы с АТР положительные реакции получены у 90 обследованных детей ((96,8%) 95% ДИ [90,8–99,3]), отрицательные – у 3 ((3,2%) 95% ДИ [0,7–9,1]).

В группе с диагнозом ТБ + ХНЗЛ на пробу Манту сомнительный результат получен у 4 пациентов ((6,2%) 95% ДИ [1,7–15,0]), у 61 – результат положительный (60) и гиперергический (1) ((93,8%) 95% ДИ [85–98,3]). По результатам пробы с АТР положительные реакции получены у 59 обследованных пациентов ((90,8%) 95% ДИ [80,9–96,5]), отрицательные – у 6 ((9,2%) 95% ДИ [3,4–19,1]). Схематично это показано на рисунке 1.

Для изучения влияния бронхолегочной патологии на результат иммунодиагностики мы проанализировали результаты пробы Манту и пробы с АТР в группе детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких без туберкулеза, но инфицированных микобактерией туберкулеза (ХНЗЛ).

При сравнении данных иммунодиагностики у детей с ХНЗЛ без туберкулеза мы получили, что у 64 детей ((82%) 95% ДИ [71,7–89,8]) проба Манту положительная, у 14 сомнительная ((17,9%) 95% ДИ [10,2–28,3]), а на пробу с АТР только у 2 проба положительная ((2,6%) 95% ДИ [0,3–8,9]) а отрицательный результат получен у 76 пациентов ((97,4%) 95% ДИ [91,0–99,7]).

В группе детей с туберкулезом без сопутствующих заболеваний органов дыхания положительный результат QuantiFERON – GIT был отмечен у 87 пациентов

((93,5%) 95% ДИ [86,5–97,6]). В группе пациентов с туберкулезом и сочетанной хронической бронхолегочной патологией положительный результат QuantiFERON – GIT был у 56 пациентов ((86,1%) 95% ДИ [75,3–93,5]), а в группе детей с бронхолегочной патологией, но без туберкулеза результаты указанного теста были положительными у 4 пациентов ((5,1%) 95% ДИ [1,4–12,6]).

Результаты анализов чувствительности и специфичности иммунологических тестов (табл. 2) показывают, что все три иммунологических теста обладают высокой чувствительностью как при отсутствии ХНЗЛ, так и при сочетании с туберкулезом. Однако при оценке специфичности отмечается низкие ее показатели при использовании п. Манту с 2ТЕ, в отличие от АТР и QuantiFERON – GIT, у которых специфичность находится на достаточно высоком уровне.

Для уточнения влияния неспецифической патологии на результаты иммунологических тестов *in vitro* и *in vivo* при наличии изменений, связанных с аллергической и инфекционно-воспалительной патологией, мы сравнили их в двух группах: ХНЗЛ аллер. ($n = 42$), ХНЗЛ инф.-восп. ($n = 36$). В результате анализа полученных данных показано, что положительный результат QuantiFERON – GIT+ в группе детей ХНЗЛ аллерг. без туберкулеза наблюдался у 1 пациента ((2,4%) 95% ДИ [0,06–12,5]), а в группе ХНЗЛ инф.-восп. у 3 пациентов ((8,3%) 95% ДИ [1,8–22,5]).

У 70,7% с аллергическим генезом выявлен положительный результат на пробу Манту, у детей с инфекционно-воспалительным генезом в 91,0% была положительная реакция. На пробу с АТР у детей с аллергическим генезом у 0,8% детей результат был положительный, у 1,6% детей с инфекционно-воспалительным генезом – положительный результат.

Таблица 1

Распределение пациентов по ответу на иммунологические пробы

	ТБ, $n = 93$	ТБ + ХНЗЛ, $n = 65$	ХНЗЛ, $n = 78$	χ^2	p
р. Манту +	91 (97,8%)	61 (93,8%)	64 (82%)	14,273	0,0008
АТР+	90 (96,8%)	59 (90,8%)	2 (2,6%)	191,313	0,0
QuantiFERON+	87 (93,5%)	56 (86,1%)	4 (5,1%)	162,941	0,0

Таблица 2

Чувствительность и специфичность иммунологических тестов

	Чувствительность	Чувствительность при ХНЗЛ	Специфичность
п. Манту с 2ТЕ	97,8% (95% ДИ [92,5–99,7])	93,8% (95% ДИ [84,9–98,3])	17,9% (95% ДИ [10,2–28,3])
АТР	96,8% (95% ДИ [90,9–99,3])	90,8% (95% ДИ [91,0–99,7])	97,4% (95% ДИ [91,0–99,7])
QuantiFERON- GIT	93,5% (95% ДИ [86,5–97,6])	86,1% (95% ДИ [75,3–93,5])	94,9% (95% ДИ [87,4–98,6])

Таблица 3

Результаты иммунологических тестов у детей с ХНЗЛ

	р. Манту +	АТР+	QuantiFERON- GIT+
ХНЗЛ аллерг. (n = 42)	31 (70,7%)	1 0,8%	1 (2,4%)
ХНЗЛ инф.-восп. (n = 36)	33 (91,0%)	1 1,6%	3 (8,3%)

Из таблиц мы видим, что практически у всех детей результат на пробу Манту положительный. При этом у детей достоверно отсутствует активный туберкулез, что наглядно видно по результатам на пробу АТР. Полученные результаты были обоснованием для изучения тестов *in vitro* у этой группы пациентов.

Обсуждение полученных данных

Ранее полученные данные о том, что параметры оценки диагностической ценности пробы с АТР значительно выше, чем пробы Манту с 2 ТЕ. По данным Старшиновой А.А. и соавт. [6, 7], прогностическая значимость положительного и отрицательного результатов кожных проб в развитии туберкулезной инфекции составила для пробы с АТР 82,1 и 85,0% соответственно (для пробы Манту 39,7 и 15,3%). Показатели диагностической значимости пробы с АТР и пробы Манту с 2 ТЕ в диагностике туберкулезной инфекции у подростков [8] составили 97,9 и 10,2% соответственно. Имеются данные о высокой частоте совпадений результатов проб с АТР и QfT [9], что, с одной стороны, подтверждает их достоверность, а с другой – свидетельствует о возможностях взаимной замены при необходимости. Впервые проведено сравнение *in vivo* и *in vitro* тестов у детей, имеющих бронхолегочную патологию. Нами установлено, что проба Манту и проба АТР обладает высокой чувствительностью как у детей с туберкулезом и сопутствующей патологией, так и без нее. Однако сомнительных результатов (6,2%) на пробу Манту и отрицательных результатов на пробу с АТР (9,2%) в группе с туберкулезом и сопутствующей патологией легких оказалось больше, чем в группе с изолированным туберкулезом, где сомнительных результатов на пробу Манту было 2,2% и отрицательных результатов на пробу с АТР 3,2%. Отсюда можно сделать вывод, что у детей с сопутствующей туберкулезу бронхолегочной патологией результаты пробы Манту имеют некоторое отличие от результатов пробы у детей с изолированным туберкулезом.

Проанализировав результаты пробы Манту в группе детей только с хроническими неспецифическими заболеваниями, но инфицированных МБТ,

мы подтвердили ранее полученные данные, что проба Манту может быть положительной в результате многих других факторов, кроме активной туберкулезной инфекции. В нашем случае оказывает влияние аллергическая или инфекционно-воспалительная патология легких, которая приводит к искажению полученных результатов иммунодиагностики и соответственно к трудностям в диагностике туберкулеза. При этом сомнительные результаты значительно чаще встречается в группе с аллергопатологией, чем с инфекционно-воспалительным процессом (73,9% против 26,1%). Достоверность результата на пробу Манту невысокая по сравнению с пробой АТР. Это подтверждает, что аллергическая и инфекционно-воспалительная патологии легких оказывают влияние на результаты пробы Манту и у этой группы имеется тенденция к измененной чувствительности к тестам, что связано с тяжелой аллергической реакцией и снижением иммунного ответа. В таком случае *in vitro* диагностика предпочтительнее, так как QuantiFERON-тест обладает высокой чувствительностью при туберкулезном процессе, независимо от наличия ХНЗЛ.

Выводы

1. Проба Манту и проба с АТР обладает высокой чувствительностью как у детей с туберкулезом и сопутствующей бронхолегочной патологией, так и без нее. Но специфичность пробы Манту в группе ХНЗЛ + ТБ ниже, чем специфичность пробы с АТР.
2. QuantiFERON-тест обладает высокой чувствительностью при туберкулезном процессе, независимо от наличия ХНЗЛ. Также QuantiFERON-тест обладает высокой чувствительностью и специфичностью у детей инфицированных МБТ при наличии ХНЗЛ.
3. Дети с ХНЗЛ инфекционно-воспалительного характера нуждаются в поэтапном обследовании с применением *in vivo* тестов и при необходимости *in vitro*. Детям с ХНЗЛ аллергического характера показано проведение теста *in vitro* уже на первом на первом этапе.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Кудлай Д.А., Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(3):121–9. [Kudlay DA, Starshinova AA, Dovgalyuk IF. Tuberculosis recombinant allergen: 10-year experience of using the test in children and adolescents in the Russian Federation (data from a meta-analysis). *Pediatrics named after GN Speransky*. 2020;99(3):121–9 (In Russ.)]. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129
2. Всемирная организация здравоохранения. *Глобальный отчет по туберкулезу*. [World Health Organization. *Global TB Report*. (In Russ.)]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337538/9789240016095-eng.pdf>
3. Marais B, Verkuyl S, Casengh M, Triasih R. Paediatric tuberculosis – new advances to close persistent gaps. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;113(Supl. 1):63–7. doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.003
4. Аксенова В.А. Туберкулез органов дыхания и хронические неспецифические заболевания легких / В кн.: Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. (ред.). Хронические заболевания легких у детей. М.: Практика, 2011: 189–94. [Aksenova VA. *Tuberculosis of the respiratory organs and chronic nonspecific lung diseases* / In the book: Rozinova NN, Mizernitsky YuL. (ed.). *Chronic lung diseases in children*. Moscow: “Practice”, 2011: 189–94 (In Russ.)].
5. Приказ Минздрава России от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». [Order of the Ministry of Health of Russia from 29.12.2014 No. 951 “On the approval of guidelines for improving the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis” (In Russ.)].
6. Яблонский П.К., Довгалюк И.Ф., Старшинова А.А., Якунова О.А. Значение современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у детей. *Клиническая иммунология*. 2013;15(1):37–44. [Yablonsky PK, Dovgalyuk IF, Starshinova AA, Yakunova OA. The value of modern immunological tests in the diagnosis of tuberculosis in children. *Medical Immunology (Russia)*. 2013;15(1):37–44 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2013-1-37-44
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 AA, Ananiev SM, Ovchinnikova YuE, Korneeva NV, Dovgalyuk IF. The results of using new-generation immunological tests in children under conditions of mass vaccination against tuberculosis. *Tuberculosis and lung diseases*. 2017;95(5):46–52 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-46-52
8. Слогодская Л.В., Богородская Е.М., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Кудлай Д.А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения. *Российский педиатрический журнал*. 2017;4:207–13. [Slogotskaya LV, Bogorodskaya EM, Senchikhina OYu, Nikitina GV, Kudlay DA. Formation of risk groups for tuberculosis in various immunological methods for examining the child population. *Russian pediatric journal*. 2017;4:207–13 (In Russ.)].
9. Белушков В.В., Лозовская М.Э., Новик Г.А., Гурина О.П., Шибакова Н.Д. Значение диаскинтеста и квантиферонового теста в диагностике туберкулеза у детей. *Фундаментальные исследования*. 2012;(7):34–9. [Belushkov VV, Lozovskaya ME, Novik GA, Gurina OP, Shibakova ND. The value of Diaskintest and Quantiferon test in the diagnosis of tuberculosis in children. *Fundamental research*. 2012; (7):34–39 (In Russ.)].