

Оригинальное исследование
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-477>



Ретроспективная оценка результатов иммунодиагностики туберкулёза у детей

Волкова Н.А.^{1,2}, Михеева И.В.^{1✉}, Мельникова А.А.^{1,3}, Акимкин В.Г.¹

¹Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

²Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве, Москва, Россия;

³Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Для ранней иммунодиагностики туберкулёза (ТБ) в России в течение десятилетий использовали пробу Манту (ПМ), с 2013 г. повсеместно массово применяется проба с антигеном туберкулёзным рекомбинантным (АТР).

Цель ретроспективного аналитического обсервационного когортного исследования — оценка результатов иммунодиагностики ТБ у детей с впервые выявленным активным ТБ.

Материалы и методы. Изучены данные противотуберкулёзных учреждений России о результатах ПМ и проб с АТР у впервые выявленных в 2013–2018 гг. детей с активным и неактивным ТБ, а также детей с активным ТБ, впервые выявленных в Москве в 2017–2022 гг.

Результаты и обсуждение. В 2013–2018 гг. из 12 902 обследованных детей с активным ТБ у 11 673 (90,5%) результат обеих кожных проб был положительным, у 198 (1,5%) — отрицательным. Отрицательный результат пробы с АТР при положительной ПМ установлен у 861 (6,7%) больного, а положительный результат при отрицательной ПМ — у 170 (1,3%). Чувствительность пробы с АТР при выявлении активного ТБ составила 91,3%, а ПМ — 97,2% ($p < 0,01$). Аналогичные данные получены в тех же регионах у 14 127 детей с неактивным ТБ: чувствительность ПМ оказалась выше, чем пробы с АТР, — 97,2% против 95,2% ($p < 0,01$). В Москве вследствие малого числа наблюдений в 2022 г. статистическую достоверность разности показателей чувствительности ПМ и пробы с АТР при выявлении активного ТБ в 2017–2022 гг. (95,8% против 92,1%; $p > 0,5$) показать не удалось. По результатам за 2017–2021 гг. разница оказалась достоверной ($p < 0,05$).

Заключение. Чувствительность ПМ при скрининге детей на ТБ выше, чем пробы с АТР. Для скрининга детей рекомендуется использовать более чувствительный тест-ПМ, при скрининге с использованием пробы с АТР возрастает количество пропущенных и своевременно не диагностированных случаев активного ТБ у детей. В настоящее время ПМ не может быть исключена из алгоритма ранней диагностики ТБ у детей.

Ключевые слова: туберкулез у детей, туберкулинодиагностика, проба Манту, Диаскинтест, аллерген туберкулёзный рекомбинантный

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей несовершеннолетних пациентов на использование данных в научных целях. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ЦНИИ Эпидемиологии (протокол № 136 от 25.05.2023).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Для цитирования: Волкова Н.А., Михеева И.В., Мельникова А.А., Акимкин В.Г. Ретроспективная оценка результатов иммунодиагностики туберкулёза у детей. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024;101(1):52–60.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-477>

EDN: <https://www.elibrary.ru/ypnlcn>

Retrospective evaluation of the results of immunodiagnostics for tuberculosis in children

Natalia A. Volkova^{1,2}, Irina V. Mikheeva^{1✉}, Albina A. Melnikova^{1,3}, Vasily G. Akimkin¹

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

²Moscow Hygiene and Epidemiology Center, Moscow, Russia;

³Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. For early immunodiagnostics of tuberculosis (TB) in Russia, the Mantoux test (MT) has been used for decades; since 2013, the recombinant tuberculosis antigen (RTA) test has seen widespread use.

The objective of this retrospective analytic observational cohort study was to evaluate the results of immunodiagnostics for TB in children with newly diagnosed active TB.

Materials and methods. We studied data from Russian TB institutions on the results of MT and RTA assay in children with active and inactive TB first detected in 2013–2018, as well as children with active TB first detected in Moscow in 2017–2022.

Results and discussion. In 2013–2018, out of 12,902 examined children with active TB, 11,673 (90.5%) had positive results of both skin tests and 198 (1.5%) had negative results. A negative RTA assay result with positive MT was found in 861 (6.7%) patients, and a positive RTA assay result with negative MT in 170 (1.3%). The sensitivity of the RTA assay in detecting active TB was 91.3%, while the sensitivity of MT was 97.2% ($p < 0.01$). Similar data were obtained in the same regions in 14,127 children with inactive TB: the sensitivity of MT was higher than that of the RTA assay — 97.2% versus 95.2% ($p < 0.01$). In Moscow, due to the small number of observations in 2022, it was not possible to show statistical reliability of the difference between the sensitivity of MT and RTA assay in detecting active TB in 2017–2022 (95.8% and 92.1% respectively; $p > 0.5$). For the results obtained in 2017–2021, the difference was significant ($p < 0.05$).

Conclusion. The sensitivity of MT is higher than that of the RTA assay in screening children for TB. It is recommended to use the more sensitive MT test for screening children; screening with the RTA assay will increase the number of undetected and undiagnosed cases of active TB in children. Currently, MT cannot be excluded from the algorithm of early TB diagnosis in children.

Keywords: tuberculosis in children, tuberculin diagnostics, Mantoux test, Diaskintest, recombinant tuberculosis allergen

Ethics approval. The study was conducted with the voluntary informed consent of the legal representatives of underage patients to use the data for scientific purposes. The study protocol was approved by the Ethical Committee of the Central Research Institute of Epidemiology (protocol No. 136 of 25.05.2023).

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Volkova N.A., Mikheeva I.V., Melnikova A.A., Akimkin V.G. Retrospective evaluation of the results of immunodiagnostics for tuberculosis in children. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2024;101(1):52–60.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-477>

EDN: <https://www.elibrary.ru/ypnlcn>

Введение

В контроле заболеваемости туберкулёзом (ТБ) важнейшим элементом является система ранней диагностики. Значение профилактических обследований с целью выявления ТБ особенно проявилось в период распространения COVID-19. По некоторым оценкам, в течение 3 лет, на протяжении которых длилась пандемия, перебои в системе активного скрининга на ТБ привели к несвоевременному выявлению 2011 больных ТБ (1,5% от общего числа впервые идентифицированных больных ТБ) [1].

Поскольку инфицирование возбудителем ТБ, как правило, происходит в детском и подростковом возрасте и случаи манифестации инфекционного процесса у взрослых связаны с активизацией латентной инфекции, фундаментом системы раннего выявления ТБ служит скрининг детского населения. За более чем столетний период сложилась чёткая система выявления ТБ у детей с помощью кожных иммунологических проб [2–4].

В последние десятилетия появились методы диагностики ТБ *in vitro*, в основе которых лежит ко-

личественное определение интерферона- γ , высвобождающегося при контакте эффекторных Т-лимфоцитов со специфическими антигенами ESAT-6. Однако при высокой специфичности данные тесты имеют существенные недостатки: высокая стоимость, зависимость от поставок импортных материалов, необходимость наличия специально оборудованной лаборатории и соблюдения при заборе крови предосторожностей для сохранения жизнеспособности лимфоцитов, продуцирующих интерферон- γ , а также проведения внутривенных манипуляций, что особенно ограничивает применение данного теста у детей [5, 6]. В связи с этим алгоритм диагностики инфицирования микобактериями ТБ принципиально не изменился и для скрининга по-прежнему используются кожные диагностические пробы [7].

В течение десятилетий скрининговое обследование детей на ТБ проводилось с помощью пробы Манту (ПМ), с 2009 г. в некоторых регионах, а с 2013 г. массово применяется проба с антигеном туберкулёзным рекомбинантным (АТР) [8, 9].

Показаны высокая чувствительность и специфичность пробы с АТР при использовании его у пациентов с клинико-рентгенологическими признаками ТБ органов дыхания [10–12]. Однако проба с АТР может быть отрицательной у лиц на ранних стадиях инфицирования микобактериями ТБ, у больных ТБ с выраженными иммунопатологическими нарушениями, обусловленными тяжёлым течением туберкулёзного процесса, а также у лиц, имеющих сопутствующие заболевания, сопровождающиеся иммунодефицитным состоянием, что особенно актуально в условиях распространения новой коронавирусной инфекции [1, 13, 14].

Исследованию и оценке результатов ПМ и пробы с АТР посвящено множество работ [9, 11, 15]. На огромном материале (10,5 млн детей в Москве в течение 7 лет) установлены параметры туберкулинодиагностики: внутрикожная ПМ с 2 ТЕ (туберкулиновыми единицами) ППД-Л (очищенного протеинового деривата в модификации Линниковой). Чувствительность метода составила 94,7%, специфичность — 41,7%. Вероятность отсутствия заболевания при отрицательном тесте — 99,9%. Вероятность наличия заболевания у ребёнка при положительном тесте — 0,01% [16, 17], тогда как отрицательные реакции на АТР могут определяться у лиц с неактивной инфекцией ТБ [18, 19] и на ранних стадиях инфицирования микобактериями ТБ [4, 19].

При выборе тестов для скрининга в первую очередь оценивают их чувствительность. Чувствительность теста — его способность достоверно определять наличие данного заболевания у обследуемого лица. Другими словами, чувствительные тесты не должны «пропускать» больных, хотя при этом почти неизбежно в ряде случаев болезнь будет

ошибочно «приписана» условно здоровым лицам. Чувствительные тесты рекомендуют использовать на ранних стадиях диагностического поиска для сужения его рамок, когда возможных вариантов много и диагностические тесты позволяют исключить некоторые из них. Следует отметить, что в клинической практике особенно информативен отрицательный результат чувствительного теста [20].

Несмотря на различия в чувствительности и специфичности ПМ с 2 ТЕ ППД-Л и АТР, не позволяющие считать данные методы взаимозаменяемыми, в приказе Минздрава России № 951 от 29.12.2014¹ была утверждена замена ПМ на пробу с АТР при скрининге на ТБ у детей в возрасте 8 лет и старше. Данные рекомендации противоречили действующим в то время санитарно-эпидемиологическим правилам СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулёза»², однако часть субъектов Российской Федерации начала проводить скрининг с использованием пробы с АТР [4]. На этом фоне повысилась заболеваемость ТБ в IIIA подгруппе и во всех подгруппах VI группы диспансерного учёта (ГДУ), что может быть обусловлено отменой превентивного лечения детей этих ГДУ при отрицательной реакции на АТР [4, 19, 21].

Таким образом, накопленный за десятилетие опыт массового применения пробы с АТР нуждается в объективном анализе и оценке, поскольку до сих пор у специалистов (фтизиатров, педиатров, эпидемиологов), нет единого мнения о целесообразности её использования в качестве альтернативы ПМ [4, 7, 18, 21].

В этой связи было проведено исследование, целью которого являлась ретроспективная оценка результатов иммунодиагностики ТБ у детей с впервые выявленным активным ТБ с использованием ПМ и пробы с АТР.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное аналитическое обсервационное когортное исследование. Материалами для исследования являлись данные, поступившие в Роспотребнадзор из противотуберкулёзных учреждений в субъектах Российской Федерации в соответствии с запросом № 01/5300-15-27 от 18.05.2015 «О предоставлении информации об обследовании детей на туберкулез» и письмом Роспотребнадзора № 01/7238-15-27 от 06.06.2017 «О результатах исследования сравнительной эф-

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

² Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 22.10.2013 № 60 (ред. от 14.09.2020) «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 "Профилактика туберкулёза" (вместе с "СП 3.1.2.3114-13...")».

Таблица 1. Результаты ПМ и пробы с АТР у впервые выявленных больных активным ТБ детей в 2013–2018 гг.
Table 1. Results of MT and RTA assay in newly diagnosed active pediatric TB patients in 2013–2018

Год Year	Всего детей с впервые выявленным активным ТБ Total children with newly diagnosed active tuberculosis	Из них с результатами ПМ с 2 ТЕ и пробы с АТР Of these with the results of the Mantoux test with 2 TE (MT) and the test with RTA							
		ПМ+ АТР– MT+ RTA–		ПМ+ АТР+ MT+ RTA+		ПМ– АТР– MT– RTA–		ПМ– АТР+ MT– RTA+	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
2013	4128	290	7,03	3750	90,84	46	1,11	42	1,02
2014	3850	261	6,78	3487	90,57	46	1,20	56	1,45
2015	1582	54	3,4	1485	93,5	32	2	11	0,7
2016	2435	232	9,3	2087	83,3	57	2,28	59	2,36
2017	522	12	2	502	82,6	7	1,2	1	0,2
2018	385	12	2,5	362	75,7	10	2,1	1	0,2
Всего Total	12 902	861	6,7	11 673	90,5	198	1,5	170	1,3

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: «+» — положительный результат; «–» — отрицательный результат.
Note. Here and in the Tables 2 and 3: "+" — positive result; "-" — negative result.

фективности пробы Манту (ПМ) и пробы с аллергеном туберкулезом рекомбинантным (АТР)». Данные включали сведения о результатах ПМ с 2 ТЕ ППД-Л и пробой с АТР у впервые выявленных в 2013–2018 гг. больных детей с активным и неактивным ТБ. «Неактивным» считали ТБ у детей, учтённых в Ш ГДУ (лица с клинически излеченным ТБ, с большими и малыми остаточными изменениями)³. Дополнительно проведён анализ результатов иммунодиагностики с использованием ПМ и АТР у больных активным ТБ детей и подростков (0–17 лет) в Москве в 2018–2022 гг. по данным, полученным из противотуберкулёзных учреждений города. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей несовершеннолетних пациентов на использование данных в научных целях. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ЦНИИ Эпидемиологии (протокол № 136 от 25.05.2023).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов параметрической статистики с определением стандартной ошибки относительной величины. Достоверность различий сравниваемых относительных величин оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Разность результатов считали статистически значимой при $p < 0,05$.

³ Приказ МЗСР РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации»; Приказ Минздрава России от 13.03.2019 № 127н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулёзом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулёза, а также лицами с подозрением на туберкулёз и излеченными от туберкулёза и признании утратившими силу пунктов 16–17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулёзом, утверждённого приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н».

Результаты

По данным противотуберкулёзных учреждений, в 2013–2018 гг. впервые выявлено 12 902 ребёнка, больных активным ТБ⁴.

У абсолютного большинства больных ($n = 11 673$; 90,5%) результат обеих кожных проб был положительным (табл. 1). У 198 (1,5%) детей с активным ТБ обе пробы дали отрицательный результат. Отрицательный результат пробы с АТР при положительной ПМ выявлен у 861 (6,7%) больного, а положительный результат при отрицательной ПМ — у 170 (1,3%). Следовательно, чувствительность пробы с АТР при выявлении активного ТБ составила 91,3%, а чувствительность ПМ — 97,2% ($p < 0,01$). За 2013–2018 гг. у 1059 впервые выявленных детей, больных активным ТБ, проба с АТР показала отрицательный результат. Следовательно, при отказе от ПМ и переходе на скрининг с использованием пробы с АТР возрастёт количество пропущенных и не диагностированных своевременно случаев активного ТБ у детей.

Аналогичные данные были получены при анализе результатов кожных проб у впервые выявленных в тех же регионах России в 2014–2018 гг. детей с неактивным ТБ (табл. 2). У абсолютного большинства больных ($n = 12 953$; 91,7%) отмечен положительный результат обеих кожных проб, у 101 (0,7%) ребёнка — отрицательный. Отрицательный результат пробы с АТР при положительной ПМ выявлен у 775 (5,5%) больных, положительный результат пробы с АТР при отрицательной ПМ — у 495 (3,5%). Таким образом, при выявлении неактивного ТБ чувствительность ПМ оказалась выше, чем пробы с АТР, и составила 97,2%, а чувствительность пробы

⁴ Данные получены из 57–81 субъекта Российской Федерации в разные годы.

Таблица 2. Результаты ПМ и пробы с АТР у впервые выявленных больных неактивным ТБ детей в 2014–2018 гг.**Table 2.** Results of MT and RTA assay in newly diagnosed inactive pediatric TB patients in 2014–2018

Год Year	Всего детей с впервые выявленным неактивным ТБ Total children with newly diagnosed inactive tuberculosis	Из них с результатами ПМ с 2 ТЕ и пробы с АТР Of these with the results of the Mantoux test with 2TE (MT) and the test with RTA							
		ПМ+ АТР– MT+ RTA–		ПМ+ АТР+ MT+ RTA+		ПМ– АТР– MT– RTA–		ПМ– АТР+ MT– RTA+	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
2014	2421	188	7,77	2170	89,63	22	0,91	41	1,69
2015	3002	157	5,23	2759	91,91	26	0,87	60	2
2016	2819	139	4,5	2862	92,8	17	0,6	66	2,1
2017	3090	175	5,7	2 654	85,9	16	0,5	218	7,1
2018	2795	116	4,2	2 508	89,7	20	0,7	110	3,9
Всего Total	14 127	775	5,5	12 953	91,7	101	0,7	495	3,5

Таблица 3. Результаты ПМ и пробы с АТР у впервые выявленных больных активным ТБ детей в Москве в 2017–2022 гг.**Table 3.** Results of MT and RTA assay in newly diagnosed active TB patients in Moscow in 2017–2022

Год Year	Всего детей с впервые выявленным активным ТБ Total children with newly diagnosed active tuberculosis	Из них с результатами ПМ с 2ТЕ и пробы с АТР Of these with the results of the Mantoux test with 2TE (MT) and the test with RTA							
		ПМ+ АТР– MT+ RTA–		ПМ+ АТР+ MT+ RTA+		ПМ– АТР– MT– RTA–		ПМ– АТР+ MT– RTA+	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
2017	68	5	7,4	60	88,2	1	1,5	2	2,9
2018	48	3	6,3	43	89,6	1	2,1	1	2,1
2019	47	2	4,3	45	95,7	0	0	0	0
2020	22	1	4,5	20	90,9	1	4,5	0	0
2021	38	2	5,3	35	92,1	1	2,6	0	0
2022	17	0	0	14	82,4	2	11,8	1	5,9
Всего Total	240	13	5,4	217	90,4	6	2,5	4	1,7

с АТР — 95,2% ($p < 0,01$). За 2014–2018 гг. у 876 впервые выявленных детей с неактивным ТБ проба с АТР показала отрицательный результат. Следовательно, при отказе от ПМ и переходе на скрининг с использованием пробы с АТР возрастёт количество пропущенных и не диагностированных своевременно случаев неактивного ТБ у детей.

В связи с отменой в 2018 г. применения ПМ у детей старше 7 лет⁵ продолжение исследования в масштабе страны стало невозможным. Однако благодаря данным, полученным из противотуберкулёзных учреждений столицы, удалось ретроспективно провести оценку результатов иммунодиагностики с использованием ПМ и пробы с АТР у больных активным ТБ детей и подростков (0–17 лет) в 2017–2022 гг. в Москве.

Всего за 6 лет было зарегистрировано 515 случаев активного ТБ у детей, данные эпидемиологиче-

ского расследования были представлены о 447 случаях. При этом обе кожные пробы проведены только у 240 человек, что существенно затруднило сравнительный анализ. Из 240 детей с активным ТБ у 217 (90,4%) результат ПМ и пробы с АТР был положительным, у 6 (2,5%) — отрицательным (табл. 3). Положительный результат туберкулинодиагностики при отрицательной пробе с АТР был получен у 13 (5,4%) детей. При этом проба с АТР была отрицательной у детей с диагнозами: очаговый ТБ, инфильтративный ТБ лёгких, ТБ внутригрудных лимфатических узлов. Положительный результат пробы с АТР при отрицательной ПМ был зафиксирован только у 4 (1,7%) детей. Несмотря на то что чувствительность ПМ при выявлении активного ТБ оказалась выше, чем у пробы с АТР (95,8% против 92,1%), статистическую достоверность разности этих показателей показать не удалось вследствие малого числа наблюдений в 2022 г. (всего 17 случаев с результатами обеих проб). Если же провести анализ данных за 2017–2021 гг., то разница в чувствительности ПМ и пробы с АТР оказывается достоверной ($p < 0,05$).

⁵ См.: Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулёзной инфекции: методическое руководство. М.; 2018. 48 с.

Обсуждение

Результаты проведённого анализа подтвердили ранее опубликованные данные о том, что проба с АТР может давать ложноотрицательные результаты на ранних этапах инфицирования микобактериями ТБ и начальном этапе развития туберкулёзного процесса, что не позволяет, в отличие от ПМ, полноценно формировать группы риска, выявлять заболевание на ранних этапах его развития и повышает вероятность пропуска заболевания [21, 22].

Ещё на этапе апробации препарата АТР его исследователи [23] наблюдали у больных активным ТБ только 84,2% (95% ДИ 79,7–88,8) положительных результатов данной пробы, а у детей и подростков ($n = 200$) с активным ТБ органов дыхания после первой фазы химиотерапии — 94,5% (95% ДИ 83,0–97,9). При этом реакция на ПМ была положительной у всех 200 детей этой подгруппы. Необходимо отметить, что авторы на основании приведённых количественных данных сделали вывод об одинаковой чувствительности ПМ и пробы с АТР, несмотря на статистически достоверную разность показателей чувствительности ($p < 0,05$) [23].

Отрицательную реакцию на пробу с АТР ряд исследователей наблюдали у 13–20% заболевших ТБ детей, в том числе с вторичными формами ТБ и распространёнными процессами, включая случаи с бактериовыделением [4, 9, 15, 24, 25].

Аналогичные данные были получены Ю.А. Яровой и соавт. [19], которые отмечали, что заболевание ТБ у детей с отрицательными результатами пробы с АТР протекало в виде осложнённых форм первичного периода в $45,5 \pm 15,0\%$ случаев, неосложнённых форм — в $27,3 \pm 13,4\%$ случаев, генерализованного поражения — в $27,3 \pm 13,4\%$ случаев.

По другим данным, среди детей с ТБ с отрицательными реакциями на введение АТР больные с активными формами ТБ составляли 20,4%. М.Э. Лозовская и соавт. подчёркивали, что массовая туберкулинодиагностика является ведущим методом выявления пациентов с отрицательными результатами пробы с АТР, благодаря которому ТБ был диагностирован в $70,4 \pm 8,8\%$ случаев, у детей с остаточными посттуберкулёзными изменениями — в $93,8 \pm 4,7\%$ [22].

По данным широкомасштабного ретроспективного наблюдения в 65 регионах РФ [26], частота положительных реакций на введение АТР у детей с активным ТБ, состоящих в I ГДУ) составляла более 90% (в 2010 г. — 92,1%, в 2011 г. — 90,1%, в 2012 г. — 92,8%), что практически полностью совпадает с результатами настоящего исследования.

Итоги метаанализа опубликованных результатов применения пробы с АТР в течение 10 лет также показали, что доля положительных реакций пробы с АТР у больных ТБ детей в возрасте до 14 лет

включительно была ниже (93,5%) по сравнению с ПМ, которая показывала положительный результат в 97,9% случаев ($p = 0,688$) [11]. При этом в большинстве исследований пробы с АТР, а также согласно клиническим рекомендациям [29], детям с положительным её результатом проводилась компьютерная томография (КТ), поэтому чувствительность пробы с АТР приравнивали к чувствительности КТ, в то время как детей с подозрением на ТБ по результатам ПМ на КТ не направляли до тех пор, пока реакция на АТР у них не будет положительной [23, 28–30]. Кроме того, согласно инструкции к препарату «Диаскинтест», обследованию на ТБ подлежат лица не только с положительной, но и с сомнительной реакцией на пробу с АТР⁶. Однако несмотря на все принятые изначально регламентирующие меры по повышению чувствительности пробы с АТР при выявлении ТБ, результаты её применения на практике показали, что по чувствительности она уступает ПМ.

По нашим предварительным оценкам, в целом по России при переходе на скрининг с использованием только пробы с АТР количество пропущенных случаев активного ТБ у детей составило бы около 300 в год [31]. Поэтому в алгоритме выявления и диагностики ТБ проба с АТР и ПМ не могут быть взаимозаменяемыми и дополняют друг друга. ПМ позволяет определить наличие инфицирования микобактериями ТБ и включить пациента в группу риска по ТБ, обладает широким спектром диагностических возможностей в динамике. Проба с АТР имеет диагностическую ценность и востребованность в группах риска по развитию ТБ (контакт, изменение чувствительности на ПМ, социальные предпосылки, заболевания со сходной клинико-рентгенологической картиной) [21].

Выводы

1. У 6,2–7,9% впервые выявленных детей, больных активным ТБ, проба с АТР была отрицательной, в то время как отрицательный результат ПМ выявлен только у 2,8–4,2% из них, т.е. чувствительность ПМ при скрининге детей на ТБ выше, чем проба с АТР. За период с 2013 по 2018 г. у 1059 впервые выявленных детей, больных активным ТБ, проба с АТР показала отрицательный результат. Следовательно, при отказе от ПМ и переходе на скрининг с использованием пробы с АТР возрастёт количество пропущенных и не диагностированных своевременно случаев активного ТБ у детей.

2. Отрицательный результат пробы с АТР при положительном результате ПМ не может быть гарантией отсутствия активного ТБ у ребёнка, в том числе с бактериовыделением, и требует дополнительного обследования.

⁶ Диаскинтест. URL: <http://www.diaskintest.ru>

3. Для скрининга детей на ТБ следует использовать ПМ как более чувствительный тест. В настоящее время ПМ не может быть исключена из алгоритма ранней диагностики ТБ у детей и подростков.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

1. Михайлова Ю.В., Стерликов С.А., Михайлов А.Ю. Оценка последствий влияния пандемии COVID-19 на систему активного выявления случаев туберкулеза в Российской Федерации. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2023;69(4):1. Mikhaylova Yu.V., Sterlikov S.A., Mikhaylov A.Yu. Assessing the impact of the COVID-19 pandemic on the system of active tb detection in the Russian Federation. *Social Aspects of Population Health*. 2023;69(4):1. DOI: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-6-1>
2. Слогоцкая Л.В. Кожные иммунологические пробы при туберкулезе — история и современность. *Туберкулез и болезни легких*. 2013;90(5):039–47. Slogotskaya L.V. Immunological skin test in tuberculosis — history and the present. 2013;90(5):039–47. EDN: <https://elibrary.ru/rkscabt>
3. Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Панова Л.В., Юхименко Н.В. Анализ эффективности кожных туберкулиновых проб для диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков. *Вопросы практической педиатрии*. 2015;10(5):36–43. Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Panova L.V., Yukhimenko N.V. Analysis of the effectiveness of tuberculin skin tests for diagnosing tuberculosis infection in children and adolescents. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2015;10(5):36–43. EDN: <https://elibrary.ru/unrnrdx>
4. Михеева И.В., Бурдова Е.Ю. Ранняя диагностика туберкулеза у детей на современном этапе. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(3):135–9. Mikheeva I.V., Burdova E.Y. Early diagnosis of tuberculosis in children at the modern stage. *Pediatric. Journal named after G.N. Speransky*. 2016;95(3):135–9. EDN: <https://elibrary.ru/vxnjnj>
5. Аксенова В.А., Барышникова 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. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(9):59–66. DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67> EDN: <https://elibrary.ru/upzyub>
6. Слогоцкая Л.В., Иванова Д.А., Кочетков Я.А. и др. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, и лабораторного теста QuantiFERON. Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом. В кн.: *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом»*. СПб.;2011:379–81. Slogotskaya L.V., Ivanova D.A., Kochetkov Ya.A., et al. Comparative results of a skin test with a drug containing the recombinant protein CRP-10-ESAT-6 and a laboratory test QuantiFERON. Improving medical care for tuberculosis patients. In: *Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference «Improving Medical Care for Tuberculosis Patients»*. St. Petersburg;2011:379–81.
7. Бородулина Е.А. Скрининг туберкулезной инфекции. Современное состояние проблемы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016;15(1):28–33. Borodulina E.A. Screening for TB infection. State of the problem. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(1):28–33. EDN: <https://elibrary.ru/vldhnp>
8. Старшинова А.А., Довгало И.Ф., Яблонский П.К. Иммунодиагностика туберкулеза: десятилетний опыт применения иммунологических тестов в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(5):58–65. Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F., Yablonskiy P.K. Immunodiagnosics of tuberculosis: 10-year experience of using immunological tests in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(5):58–65. DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-58-65> EDN: <https://elibrary.ru/nujntk>
9. 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., Bogorodsakaya E.M., Levi D.T., Seltsovsky P.P. Comparison of efficacy of Diaskintest®, a skin test with a recombinant tuberculosis allergen, used for 10 years and Mantoux tuberculin sensitivity test used for 110 years. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2017;17(2):67–77. EDN: <https://elibrary.ru/zgvoowl>
10. Киселев В.И., Барановский П.М., Пупышев С.А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP. *Молекулярная медицина*. 2008;(4):28–35. Kiselev V.I., Baranovsky P.M., Pupyshv S.A., et al. Novel recombinant protein ESAT-CFP-based skin test for the diagnosis of tuberculosis. *Molecular Medicine*. 2008;(4):28–35. EDN: <https://elibrary.ru/juzfir>
11. Кудлай Д.А., Старшинова А.А., Довгало И.Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(3):121–9. Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Recombinant tuberculosis allergen: 10 years of experience with the test in children and adolescents in the Russian Federation (metaanalysis data). *Pediatric. Journal named after G.N. Speransky*. 2020;99(3):121–9. DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129> EDN: <https://elibrary.ru/xoqfut>
12. Сметанин А.Г. Прогностическое значение пробы Манту и Диаскинтеста при туберкулезной инфекции у детей. *Медицинский алфавит*. 2013;2(13):38–41. Smetanin A.G. Prognostic value of Mantoux test and Diaskintest in tuberculosis infection in children. *Medical Alphabet*. 2013;2(13):38–41. EDN: <https://elibrary.ru/rloezx>
13. Красильников И.В. Современные методы массовой ранней диагностики туберкулезной инфекции. *Медицинский алфавит*. 2013;1(6):33–5. Krasil'nikov I.V. Modern methods of mass early diagnosis of tuberculosis infection. *Medical Alphabet*. 2013;1(6):33–5. EDN: <https://elibrary.ru/rmxje>
14. Старшинова А.А., Малкова А.М., Старшинова А.Я. и др. Туберкулез в условиях новой коронавирусной инфекции. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(2):105–9. Starshinova A.A., Malkova A.M., Starshinova A.YA., et al. Tuberculosis under conditions of novel coronavirus infection. *Pediatric. Journal named after G.N. Speransky*. 2021;100(2):105–9. DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-2-153-157> EDN: <https://elibrary.ru/eanetr>
15. Михеева И.В., Бурдова Е.Ю., Мельникова А.А. Сравнительная оценка результатов применения различных методов аллергодиагностики туберкулеза у детей. *Медицинский алфавит*. 2017;2(18):21–3. Mikheeva I.V., Burdova E.Yu., Melnikova A.A. Comparative evaluation of results of various methods of allergodiagnosis of tuberculosis in children. *Medical Alphabet*. 2017;2(18):21–3. EDN: <https://elibrary.ru/zvmnan>

16. Мейснер А.Ф., Овсянкина Е.С., Стахеева Л.Б. Выявление туберкулеза у подростков в Москве. *Туберкулез и болезни легких*. 2009;86(1):40–4. Meisner A.F., Ovsyankina Ye.S., Stakheeva L.B. Detection of tuberculosis in Moscow adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2009;86(1):40–4. EDN: <https://elibrary.ru/kxdeez>
17. Мейснер А.Ф., Овсянкина Е.С., Стахеева Л.Б. Туберкулинодиагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция? *Проблемы туберкулеза и болезни легких*. 2008;85(6):29–33. Meysner A.F., Ovsyankina E.S., Stakheeva L.B. Tuberculin diagnostics in children. Latent tuberculosis infection? *Problems of Tuberculosis and Lung Diseases*. 2008;85(6):29–33. EDN: <https://elibrary.ru/mwdexp>
18. Шилова М.В. *Туберкулез в России в 2012–2013 году*. М.;2014. Shilova M.V. *Tuberculosis in Russia in 2012–2013*. Moscow;2014. EDN: <https://elibrary.ru/wecjvl>
19. Яровая Ю.А., Лозовская М.Э., Ключкова Л.В. и др. Туберкулезная инфекция у детей с отрицательными реакциями на пробу Диаскинтест. *Педиатр*. 2019;10(3):37–44. Yarova Yu.A., Lozovskaya M.E., Klochkova L.V., et al. Tuberculosis infection in children with negative reactions to the Diaskintest. *Pediatrics (St. Petersburg)*. 2019;10(3):37–44. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED10337-44> EDN: <https://elibrary.ru/ojfbxd>
20. Покровский В.И., Брико Н.И., ред. *Руководство к практическим занятиям по эпидемиологии инфекционных болезней*. М.;2007. Pokrovsky V.I., Briko N.I., eds. *A Guide for Practical Training in the Epidemiology of Infectious Diseases*. Moscow;2007.
21. Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Панова Л.В., Юхименко Н.В. Кожные иммунологические тесты для диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков (аналитический обзор). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016;15(2):26–33. Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Panova L.V., Yukhimenko N.V. Cutaneous immunological tests for the diagnosis of tuberculosis infection in children and adolescents (analytical review). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(2):26–33. EDN: <https://elibrary.ru/xgvbybt>
22. Лозовская М.Э., Белушков В.В., Гурина О.П. и др. Сопоставление лабораторных тестов Quantiferon, Тубинферон и Диаскинтеста у детей с туберкулезной инфекцией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;(12):838–42. Lozovskaya M.E., Belushkov V.V., Gurina O.P., et al. The comparison of laboratory tests Quantiferon, Tubinfeon and Diaskintest in children with tuberculosis infection. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2016;(12):838–42. DOI: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-12-838-842> EDN: <https://elibrary.ru/xscfsd>
23. Слогодская Л.В. *Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулёзным, содержащим рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, в диагностике, выявлении и определении активности туберкулёзной инфекции*: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.;2011. Slogotskaya L.V. *The effectiveness of a skin test with a tuberculosis allergen containing the recombinant protein CFP10-ESAT6 in the diagnosis, detection and determination of the activity of tuberculosis infection*: Diss. Moscow;2011. EDN: <https://elibrary.ru/qfntsx>
24. Губкина М.Ф., Овсянкина Е.С., Ершова Н.Г. и др. Новые технологии в диагностике туберкулеза у детей из групп риска. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;88(4):112. Gubkina M.F., Ovsyankina E.S., Ershova N.G., et al. New technologies in the diagnosis of tuberculosis in children at risk. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;88(4):112. EDN: <https://elibrary.ru/nwyxod>
25. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. и др. Актуальные вопросы скрининга детей на туберкулез. *Туберкулез и болезни легких*. 2013;90(6):007–8. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., et al. Current issues of screening children for tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2013;90(6):007–8. EDN: <https://elibrary.ru/rkbtv>
26. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В. и др. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики. *Доктор.Ру*. 2017;(15):9–15. Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., et al. Pediatric TB: modern methods for prevention and early diagnostics. *Doctor.Ru*. 2017;(15):9–15. EDN: <https://elibrary.ru/yrumgl>
27. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Барышникова Л.А. и др. *Выявление и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного антигена — Диаскинтест: методические рекомендации (протокол № 4 от 08.06.2011)*. М.;2011. Aksenova V.A., Klevno N.I., Baryshnikova L.A., et al. *Identification and tactics of dispensary observation of persons at risk using recombinant tuberculosis antigen — Diaskintest: methodological recommendations (protocol No. 4 of 06/08/2011)*. Moscow;2011.
28. Старшинова А.А. *Туберкулез у детей из семейного очага инфекции (диагностика, клиническое течение и профилактика)*: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. СПб.;2013. Starshinova A.A. *Tuberculosis in children from the family focus of infection (diagnosis, clinical course and prevention)*: Diss. St. Petersburg;2013. EDN: <https://elibrary.ru/zostjt>
29. Вилк В.В., Писаренко Н.К., Кульчицкая С.С., Александру С.М. Компьютерная томография в диагностике туберкулеза у детей. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;88(4):84–5. Vilk V.V., Pisarenko N.K., Kul'chitskaya S.S., Aleksandru S.M. Computed tomography in the diagnosis of tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;88(4):84–5. EDN: <https://elibrary.ru/nwyxar>
30. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Барышникова Л.А. *Выявление и диагностика туберкулеза у детей, поступающих и обучающихся в образовательных организациях: Клинические рекомендации*. М.;2021. Aksenova V.A., Klevno N.I., Baryshnikova L.A. *Detection and Diagnosis of Tuberculosis in Children Enrolled and Studying in Educational Institutions: Clinical Recommendations*. Moscow;2021. EDN: <https://elibrary.ru/ayzgf>
31. Михеева И.В., Бурдова Е.Ю., Мельникова А.А. Сравнительная оценка методов алергодиагностики туберкулеза у детей. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016;15(3):41–4. Mikheeva I.V., Burdova E.Yu., Melnikova A.A. Comparative evaluation of allergodiagnostic of tuberculosis in children. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(3):41–4. EDN: <https://elibrary.ru/wclzbx>

Информация об авторах

Волкова Наталья Александровна — м.н.с. лаб. иммунопрофилактики ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; заместитель главного врача Центра гигиены и эпидемиологии в г. Москве, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0292-8326>

Михеева Ирина Викторовна[✉] — д.м.н., профессор, зав. лаб. иммунопрофилактики ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, irina_mikheeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8736-4007>

Information about the authors

Natalia A. Volkova — junior researcher, Laboratory of immunoprophylaxis, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia; Deputy Chief Physician, Center for Hygiene and Epidemiology in Moscow, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0292-8326>

Irina V. Mikheeva[✉] — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Laboratory of immunoprophylaxis, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, irina_mikheeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8736-4007>

Мельникова Альбина Андреевна — н.с. лаб. иммунопрофилактики ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; начальник Управления эпидемиологического благополучия человека Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5651-1331>

Акимкин Василий Геннадьевич — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8139-0247>

Участие авторов: *Волкова Н.А.* — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; *Волкова Н.А.*, *Мельникова А.А.* — организация сбора и обработки клинического материала; *Михеева И.В.*, *Акимкин В.Г.* — концепция и дизайн исследования, редактирование.

Статья поступила в редакцию 18.12.2023;
принята к публикации 12.02.2024;
опубликована 28.02.2024

Albina A. Melnikova — researcher, Laboratory of immunoprophylaxis, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia; Head, Department of epidemiological human welfare, Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5651-1331>

Vasily G. Akimkin — D. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8139-0247>

Author contribution: *Volkova N.A.* — collection and processing of material, statistical processing, text writing; *Volkova N.A.*, *Melnikova A.A.* — organization of collection and processing of clinical material; *Mikheeva I.V.*, *Akimkin V.G.* — concept and design of the study, editing.

The article was submitted 18.12.2023;
accepted for publication 12.02.2024;
published 28.02.2024