© Коллектив авторов, 2020

DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129

Д.А. Кудлай[1,2], А.А. Старшинова[3], И.Ф. Довгалюк[4]

АЛЛЕРГЕН ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ: 10-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕСТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ДАННЫЕ МЕТААНАЛИЗА)

[1]ФГБУ «ГНЦ Институт» ФМБА России, г. Москва, [2]АО «ГЕНЕРИУМ», пгт. Вольгинский, Владимирская область, [3]ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, [4]ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

В последнее десятилетие иммунодиагностика туберкулезной инфекции (ТИ) – одно из наиболее развивающихся направлений. В Российской Федерации был разработан и, начиная с 2009 г., успешно внедрен в клиническую практику первый в мире кожный иммунологический тест нового поколения – проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (проба с АТР). Цель исследования: оценить диагностическую эффективность кожной пробы с АТР в диагностике ТИ у детей в сравнении с пробой Манту с 2 ТЕ путем проведения метаанализа опубликованных данных за период с 2009 по 2019 гг. в разных возрастных группах. В работе представлены данные метаанализа публикаций, представленных в отечественных и международных базах данных (PubMed, WebofScience, SCOPUS, Elsevier, Science Direct, Elibrary), с результатами пробы с АТР (n=121) за период с 2009 по 2019 гг. в диагностике туберкулеза (ТБ) у детей и подростков с применением ключевых слов «Диаскинтест®», «проба с диаскинтестом», «проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным», «иммунологические тесты», «туберкулез», «диагностика туберкулеза», «иммунодиагностика», «дети». Статистический анализ полученных результатов был проведен с помощью программы Stata 14. Из 121 исследования соответствовали критериям 33 публикации с анализом результатов исследований по применению пробы с АТР у 2 126 386 детей различного возраста (от 0 до 18 лет), из которых 1672 были больны ТБ, и 2 123 959 здоровы. Проба с АТР в диагностике ТИ у детей и подростков показала высокую информативность, где доля положительных результатов составила 91,6%, доля отрицательных – 99,1%. При этом чувствительность кожных тестов составила 100%, общая валидность результатов пробы с АТР была достоверно выше, чем пробы Манту с 2 ТЕ (97,9% для пробы с АТР и 10,2% для пробы Манту с 2 ТЕ). Полученные показатели диагностической значимости пробы с АТР наглядно демонстрируют возможность эффективного применения пробы для скрининга ТИ в условиях массовой вакцинации и высокий риск низкой эффективности использования пробы Манту с 2 ТЕ с целью ранней диагностики ТИ в Российской Федерации.

Ключевые слова: *иммунодиагностика, туберкулез, дети, подростки, проба с АТР, IGRA-тесты, аллерген туберкулезный рекомбинантный.*

Цит.: *Д.А. Кудлай, А.А. Старшинова, И.Ф. Довгалюк. 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): 121–129.*

D.A. Kudlay[1,2], A.A. Starshinova[3], I.F. Dovgalyuk[4]

RECOMBINANT TUBERCULOSIS ALLERGEN: 10 YEARS OF EXPERIENCE WITH THE TEST IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN THE RUSSIAN FEDERATION (META-ANALYSIS DATA)

Контактная информация:
Кудлай Дмитрий Анатольевич – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, генеральный директор АО «ГЕНЕРИУМ»
Адрес: Россия, 115552, г. Москва, Каширское шоссе, 24
Тел.: (985) 761-02-37, **E-mail:** D624254@gmail.com
Статья поступила 29.04.20, принята к печати 25.05.20.

Contact Information:
Kudlay Dmitry Anatolyevich – MD., leading researcher at the Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology № 71, Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency of Russia, Director General of GENERIUM JSC
Address: Russia, 115552, Moscow, Kashirskoye shosse, 24
Tel.: (985) 761-02-37, **E-mail:** D624254@gmail.com
Received on Mar. 13, 2020, submitted for publication on May 25, 2020.

[1]Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow; [2]GENERIUM JSC, Vladimirskaya oblast, Volginskiy; [3]Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; [4]St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

In the last decade, the immunodiagnosis of tuberculosis infection (TI) is one of the most developing areas. In the Russian Federation, the world's first skin immunological test of a new generation, a test with a recombinant tuberculosis allergen (ATR test), was developed and, since 2009, successfully introduced into clinical practice. Objective of the research: to evaluate the diagnostic effectiveness of an ATR skin test in the diagnosis of TI in children compared to a Mantoux test with 2 TU by performing a meta-analysis of published data for the period from 2009 to 2019. in different age groups. The article presents meta-analysis data on publications in Russian and international databases (PubMed, WebofScience, SCOPUS, Elsevier, Science Direct, Elibrary), with the results of an ATR test (n=121) for the period from 2009 to 2019. in the diagnosis of tuberculosis (TB) in children and adolescents using the keywords «Diaskintest®», «test with diaskintest», «test with a recombinant tuberculosis allergen», «immunological tests», «tuberculosis», «diagnosis of tuberculosis», «immunodiagnosis», «children». A statistical analysis of the results was performed using the Stata 14 program. Of the 121 studies, 33 publications met the criteria, analyzing the studies on the use of ATR tests in 2 126 386 children of different ages (from 0 to 18 years), of which 1672 were TB patients, and 2 123 959 were healthy. ATR tests in diagnosing TI in children and adolescents was highly informative, where the share of positive results was 91,6%, the share of negative ones was 99,1%. Also the sensitivity of skin tests was 100%, the overall validity of ATR test was significantly higher than the Mantoux test with 2 TU (97,9% for ATR test and 10,2% for Mantoux test with 2 TU). The obtained indicators of ATR test diagnostic significance clearly demonstrate that this test can be effectively used for screening of TIs in conditions of mass vaccination and the high risk of Mantoux test with 2 TU low efficiency for the early diagnosis of TI in the Russian Federation.

Keywords: *immunodiagnostics, tuberculosis, children, adolescents, RTA test, IGRA tests, recombinant tuberculosis allergen.*

Quote: *D.A. Kudlay, A.A. Starshinova, I.F. Dovgalyuk. Recombinant tuberculosis allergen: 10 years of experience with the test in children and adolescents in the Russian Federation (meta-analysis data). Pediatria n.a. G.N. Speransky. 2020; 99 (3): 121–129.*

Туберкулез (ТБ) – важная проблема, которой уделяется большое внимание на международном уровне и в России [1–4].

В последние годы ВОЗ обращает внимание на отсутствие оказания высококвалифицированной помощи детскому населению, которую не получили более 600 тыс. больных ТБ детей, а умерли от данного инфекционного заболевания 210 тыс. [5]. Причиной данного положения может быть низкая информативность наиболее применяемых методов диагностики туберкулезной инфекции (ТИ) для скрининга (проба Манту с 2 ТЕ и рентгенологический метод), а также низкое качество диагностики и лечения ТБ в детской практике [6, 7].

В условиях необходимости проведения в России массовой вакцинопрофилактики у детей в первые дни после рождения диагностическая значимость пробы Манту с 2 ТЕ значительно снижается, что связано с перекрестной реакцией на введение туберкулина при инфицировании не только микобактериями штамма *M. bovis BCG*, но и *M. tuberculosis complex* [8].

Проба Манту с 2 ТЕ – признанный ВОЗ метод ранней диагностики ТИ, начиная с 1953 г., ее внедрение заняло около 20 лет с момента открытия дериват протеина в 1934 г. и около 60 лет после заявления Р. Коха о новом препарате туберкулине для иммунотерапии у больных ТБ [9].

Разработка и внедрение кожного теста для диагностики ТИ с введением аллергена туберкулезного рекомбинантного (пробы с АТР) заняли гораздо меньше времени [10]. Необходимость получения высокоинформативного и дешевого метода диагностики ТБ обусловлена высоким уровнем заболевания в России, который сохраняется с 90-х годов XX века.

Начиная с 2009 г., после получения по результатам клинического исследования данных об эффективности и безопасности АТР в диагностике ТБ у взрослых и детей, проба с АТР была внедрена в различных регионах страны [11, 12]. Исследование пробы с АТР было продолжено уже в практике при проведении анализа полученных результатов у больных ТБ, в том числе с различной сопутствующей патологией, а также в дифференциальной диагностике и для выявления латентной ТИ (ЛТИ) [13–15].

При проведении теста внутрикожно вводятся белки ESAT-6 и CFP-10, специфичные именно для *M. tuberculosis* и *M. bovis* [10]. Согласно инструкции доза препарата составляет 0,2 мкг в 0,1 мл, которую необходимо вводить с целью получения аллергической реакции гиперчувствительности замедленного типа. Данные специфические белки входят в состав зарегистрированных в мире IGRA-тестов: QuantiFERON®-ТВ (США) – начиная с 2001 г.; ELISPOT (Великобритания) – с 2002 г. и QuantiFERON®-

Таблица 1

Общая характеристика обследованных детей

Характеристика (n= 2 126 386)	Число пациентов (n, %)	
	n	%
Дети в возрасте от 0 до 14 лет	545 297	25,6
Дети от 15 до 18 лет	123 219	5,8
Здоровые дети	2 123 959	99,9
Контакт с больным ТБ	755	0,04
Больные ТБ	1672	0,08
Проведено проб с АТР	2 126 493	100
Проведено проб Манту с 2 ТЕ	1 749 391	82,3

TBGoldPlus (2015), которые рекомендованы ВОЗ для диагностики ЛТИ при условии исключения активного ТБ у лиц с положительным результатом теста [16–18].

Накопленный 10-летний опыт применения пробы с АТР позволяет провести анализ данных, посвященных диагностике ТИ в детской практике, представленных в публикациях, начиная с 2009 г. и до настоящего времени, что и стало целью настоящего исследования.

Цель исследования: оценить диагностическую эффективность кожной пробы с АТР в диагностике ТИ у детей в сравнении с пробой Манту с 2 ТЕ путем проведения метаанализа опубликованных данных за период с 2009 по 2019 гг. в разных возрастных группах.

Был проведен анализ результатов исследований, опубликованных с 2009 по 2019 гг. в отечественных и международных базах данных (PubMed, Webof Science, SCOPUS, Elsevier, Science Direct, Elibrary), с применением ключевых слов «Диаскинтест®», «проба с диаскинтестом», «проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным», «иммунологические тесты», «туберкулез», «диагностика туберкулеза», «иммунодиагностика».

Всего найдена 121 публикация, из которых 34 – когортные исследования, 53 – проспективные, 5 – ретроспективные, 8 – группа-контроль и публикации с обзором данных иммунологических исследований.

Критериями включения были наличие описания дизайна исследования и данных результатов двух кожных тестов (пробы с АТР и пробы Манту с 2 ТЕ) у детей в возрасте от 0 до 18 лет без ВИЧ-инфекции, с ТБ органов дыхания без бактериовыделения и с бактериовыделением, а также у контактных лиц.

Из анализа были исключены публикации с обзором литературы, с анализом только относительных данных, а также без представления абсолютных значений полученных данных.

Дальнейший анализ был проведен по 33 публикациям, которые соответствовали критериям включения и невключения (см. рисунок).

Всего в исследованиях описаны данные обследования 2 126 386 детей, из которых 1672 (0,09%) – больных ТБ, из них 15 человек с наличием бактериовыделения, большая часть

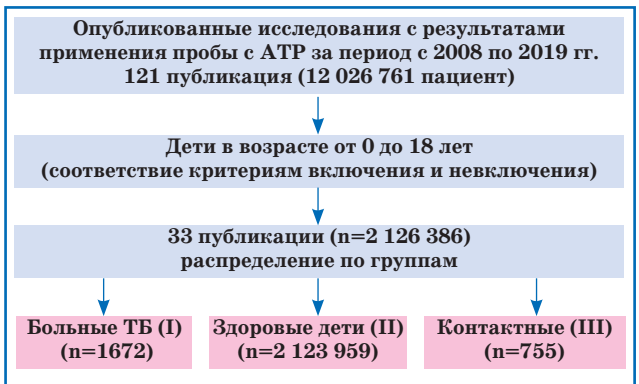

Рисунок. Дизайн исследования.

обследованных – условно здоровые дети (далее здоровые) 2 123 959 (99,9%), дети и подростки из контакта с больным ТБ – 755 (0,04%).

Оценка информативности тестов проведена во всей когорте (n=2 126 386) и возрастных группах: от 0 до 14 лет (n=545 297) и от 15 до 18 лет (n=123 219). В табл. 1 представлена общая характеристика обследованных в ходе исследований детей и подростков.

В табл. 2 представлены все публикации, которые вошли в анализ, так как соответствовали критериям дизайна исследования.

Всего в исследованиях описано проведение проб с АТР у 2 126 386 детей, которое представлено в табл. 2.

Из представленных в табл. 2 данных положительные пробы с АТР были получены в 0,7% случаев у 15 691 ребенка, сомнительные результаты – в 0,2% (n=3234) и у большинства обследованных – отрицательные пробы (99,1%, n=2 107 460).

В исследованиях представлены данные после проведения пробы Манту с 2 ТЕ, где положительные результаты пробы были у 1 466 168 человек (83,8%), сомнительные – у 140 480 (8%) и отрицательные – у 142 743 (8,2%).

В ходе всех исследований пациентам проводилось комплексное обследование, рекомендованное нормативными документами. Комплекс диагностики ТБ включал оценку клинических проявлений заболевания, рентгенологических изменений по данным обзорной рентгенограммы грудной клетки и в ряде исследований по мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), данных лабораторного комплекса исследований

Таблица 2

Результаты пробы с АТР и пробы Манту с 2 ТЕ у здоровых и больных ТБ детей

Авторы	Год	Журнал	Общее число пациентов в исследовании	Число пациентов с АТР	Проба с АТР (n, %)			Группы обследованных
					отрицательные	сомнительные	положительные	
Киселев В.И. и соавт. (1a) [19]	2009	Туберкулез и болезни легких	108	49	47 95,9	2 4,1	0 0	Здоровые
Киселев В.И. и соавт. (1b) [19]	2009	Туберкулез и болезни легких	108	41	0 0	0 0	41 100	Больные ТБ, МБТ (–)
Аксенова В.А. и соавт. [20]	2009	Туберкулез и болезни легких	63	63	10 15,9	6 9,5	47 74,6	Больные ТБ, МБТ (–)
Овсянкина Е.С. и соавт. [21]	2010	Туберкулез и болезни легких	72	50	1 2	0 0	49 98	Больные ТБ, МБТ (–)
Слогоцкая Л.В. и соавт. (5a) [22]	2010	Туберкулез и болезни легких	215	60	11 18,3	0 0	49 81,7	Больные ТБ, МБТ (–)
Слогоцкая Л.В. и соавт. (5b) [22]	2010	Туберкулез и болезни легких	215	155	109 70,3	0 0	46 29,7	Здоровые
Аксенова В.А. и соавт. [23]	2011	Вопросы современной педиатрии	1414	1414	1278 90,4	88 6,2	47 3,3	Здоровые
Аксенова В.А. (8b) [24]	2011	Доктор.Ру	2240	1797	1434 79,8	234 13,1	129 7,1	Здоровые
Литвинов В.И., Слогоцкая Л.В. [25]	2011	Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика	607	182	182 100	0 0	0 0	Здоровые
Слогоцкая Л.В. и соавт. (10a) [26]	2011	Вопросы современной педиатрии	143	5	0	0	5 100	Больные ТБ, МБТ (+)
Слогоцкая Л.В. и соавт. (10a) [26]	2011	Вопросы современной педиатрии	143	138	135 97,8	0	3 2,2	Контактные
Аксенова В.А. и соавт. [27]	2011	Российский вестник перинатологии и педиатрии	345	345	149 43,2	146 42,3	50 14,5	Здоровые
Барышникова Л.А. и соавт. [28]	2012	Вопросы современной педиатрии	1377	955	911 95,4	28 2,9	16 1,7	Здоровые
Старшинова А.А. и соавт. (13a) [29]	2012	Практическая медицина	114	67	15 22,4	2 3	50 74,6	Больные ТБ, МБТ (–)
Старшинова А.А. и соавт. (13b) [29]	2012	Практическая медицина	114	47	38 80,9	3 6,3	6 12,8	Здоровые
Долженко Е.Н. (15a) [30]	2012	Туберкулез и болезни легких	10 227	8600	8010 93,1	119 1,4	471 5,5	Здоровые
Долженко Е.Н. (15c) [30]	2012	Туберкулез и болезни легких	10 227	63	4 6,3	0 0	59 93,7	Больные ТБ, МБТ (–)
Барышникова Л.А. и соавт. [31]	2012	Туберкулез и болезни легких	1377	1377	1274 92,5	69 5,1	34 2,4	Здоровые
Аксенова В.А. и соавт. [32]	2012	Доктор.Ру.	2222	2222	2146 96,6	49 2,2	27 1,2	Здоровые
Довгалюк И.Ф и соавт. [33]	2013	Педиатрия	570	570	495 86,8	61 10,7	14 2,5	Здоровые
Иконина И.В. и соавт. [34]	2014	Туберкулез и болезни легких	56	56	4 7,1	3 5,3	49 87,6	Больные ТБ, МБТ (–)
Starshinova A. исоавт. (25a) [35]	2014	Journal of US-China Medical Science	213	70	36 51,4	5 7,1	29 41,6	Здоровые
Starshinova A. и соавт. (25b) [35]	2014	Journal of US-China Medical Science	213	143	18 12,5	4 2,8	121 84,7	Больные ТБ, МБТ (–)
Аксенова В.А., Барышникова Л.А. [36]	2015	Вопросы современной педиатрии	1238	810 943	793 122 97,89	68 0,001	17 753 2,1	Здоровые
Слогоцкая Л.В. и соавт. [37]	2015	Педиатрическая фармакология	1 420 100	1 419 768	1 416 796 99,8	0	2972 0,2	Здоровые

Продолжение таблицы 2

Авторы	Год	Журнал	Общее число пациентов в исследовании	Число пациентов с АТР	Проба с АТР (n, %)			Группы обследованных
					отрицательные	сомнительные	положительные	
Шилова Е.П. и соавт. (29a) [38]	2015	Туберкулез и болезни легких	433	202	99 49,1	14 6,8	89 44,1	Контактные
Шилова Е.П. и соавт. (29b) [38]	2015	Туберкулез и болезни легких	433	231	138 59,7	35 15,2	58 25,1	Здоровые
Стасько Е.Ю., Ханшин Г.С. [39]	2016	Туберкулез и болезни легких	324 460	108 729	107 517 98,9	168 0,001	1044 0,97	Здоровые
Бармина Н.А. и соавт. [40]	2016	Туберкулез и болезни легких	22 037	22 018	21 365 97,03	177 0,8	476 2,1	Здоровые
Баронова О.Д. и соавт. [41]	2016	Туберкулез и болезни легких	107 115	106 091	104 736 98,7	212 0,2	1143 1,1	Здоровые
Старшинова А.А. и соавт. (34a) [42]	2017	Туберкулез и болезни легких	654	258	0 0	44 17,1	214 82,9	Больные ТБ, МБТ (–)
Старшинова А.А. и соавт. (34b) [42]	2017	Туберкулез и болезни легких	654	396	269 67,9	52 13,1	75 19	Здоровые
Бармина Н.А. и соавт. [43]	2017	Туберкулез и болезни легких	99	99	1 1	1 1	97 98	Больные ТБ, МБТ (–)
Сотнева И.Б. [44]	2017	Вопросы практической педиатрии	473 636	407 712	403 069 98,8	470 0,18	4173 1,02	Здоровые
Зубарева С.В., Туркин Е.Н. [45]	2017	Туберкулез и болезни легких	24 473	17 105	16 477 96,3	256 1,5	372 2,2	Здоровые
Фролова Ю.В., Мякишева Т.В. (38b) [46]	2017	Вестник Смоленской Государственной Медицинской академии	286 977	31	3 9,7	0 0	28 90,3	Больные ТБМБТ (–)
Фролова Ю.В., Мякишева Т.В. (38 c) [46]	2017	Вестник Смоленской Государственной Медицинской академии	286 977	30	19 63,3	0 0	11 36,7	Контактные
Возякова Т.В. и соавт. [47]	2017	Российский вестник перинатологии и педиатрии	120 778	3650	2971 81,4	65 1,8	614 16,8	Здоровые
Бармина Н.А., Барышникова Л.А. (41a) [48]	2018	Туберкулез и болезни легких	520	42	0 0	2 4,7	40 95,3	Больные ТБ, МБТ (–)
Бармина Н.А., Барышникова Л.А. (41b) [48]	2018	Туберкулез и болезни легких	520	385	274 71,2	17 4,4	94 24,4	Контактные
L. Slogotskaya и соавт. [49]	2018	Plos ONE	421	408	6 1,5	0 0	402 98,5	Больные ТБ, МБТ (–)
Starshinova A. и соавт. (44a) [50]	2018	Internationa lJournal of Mycobacteriology	696	434	307 70,7	0	127 29,3	Здоровые
Starshinova A. и соавт. (44b) [50]	2018	Internationa lJournal of Mycobacteriology	696	15	0 0	0 0	15 100	Больные ТБ МБТ (+)
Starshinova A. и соавт. (44c) [50]	2018	Internationa lJournal of Mycobacteriology	696	245	0 0	0 0	245 100	Больные ТБ МБТ (–)
Лозовская М.Э. и соавт. (45a) [51]	2018	Медицина: теория и практика	63	26	5 19,2	0 0	21 80,8	Больные ТБ
Лозовская М.Э. и соавт. (45b) [51]	2018	Медицина: теория и практика	63	29	19 65,5	0 0	10 34,5	Здоровые

респираторного материала на наличие микобактерий туберкулеза (МБТ) (промывные воды бронхов и мокрота).

Пациентам проводились проба Манту с 2 ТЕ и проба с АТР (регистрационный номер: ЛСР–006435/08 от 11.08.2008).

Статистический анализ полученных результатов был проведен с помощью программы Stata 14. Для представления результатов были использованы методы описательной статистики на основе анализа абсолютных и относительных частот. Для оценки диагностической эффективности [(ДЭ) – среднее значение между ДЧ и ДС] проводилось определение диагностической чувствительности (ДЧ) – доли лиц с положительными результатами теста среди пациентов, страдающих изучае-

Таблица 3

Результаты пробы с АТР и пробы Манту с 2 ТЕ у здоровых и больных ТБ детей

Результаты тестов	Здоровые дети		Результаты тестов	Больные ТБ	
	проба с АТР			проба с АТР	
Всего проб	2 123 959	%	Всего проб	1672	%
Положительный	13 963	0,7	Положительный	1531	91,6**
Сомнительный	3141	0,1	Сомнительный	62	3,7
Отрицательный	2 106 855	99,1*	Отрицательный	78	4,7
	проба Манту с 2 ТЕ			проба Манту с 2 ТЕ	
Всего проб	1 746 977		Всего проб	1672	
Положительный	1 463 949	83,8	Положительный	1645	98,4
Сомнительный	140 428	8,0	Сомнительный	9	0,5
Отрицательный	142 600	8,2	Отрицательный	18	1,1

* p=0,0000 – достоверные различия по отрицательным результатам тестов у здоровых детей; **p=0,4913 – различия недостоверны по положительным результатам тестов у больных детей.

Таблица 4

Сравнение результатов пробы с АТР и пробы Манту с 2 ТЕ у больных и здоровых детей в возрасте от 0 до 14 лет

Возраст	Дети в возрасте 0–14 лет				
Результат теста	Здоровые дети		Результат теста	Больные ТБ	
	проба с АТР			проба с АТР	
	n	%		n	%
Всего	544 517		Всего	780	
Положительный	6934	1,3	Положительный	327	93,5**
Сомнительный	1846	0,4	Сомнительный	7	0,9
Отрицательный	535 737	98,4*	Отрицательный	44	5,6
	проба Манту с 2 ТЕ			проба Манту с 2 ТЕ	
Всего	565 483		Всего	780	
Положительный	356 242	63	Положительный	764	97,9
Сомнительный	118 387	20,9	Сомнительный	5	0,6
Отрицательный	90 854	16	Отрицательный	11	1,4

*p=0,000 – достоверные различия по отрицательным результатам тестов у здоровых детей; **p=0,688 – различия недостоверны по положительным результатам тестов у больных детей.

мым заболеванием, и диагностической специфичности (ДС) – доли лиц с отрицательными результатами теста среди здоровых лиц без изучаемого заболевания. Метрические показатели представлены в виде среднего и ошибки среднего (X±m), порядковые – в виде минимум–максимум, где X – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Оценка достоверности различия метрических показателей проводилась с использованием непараметрического U-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни, проверка значимости результатов ранговых коэффициентов корреляции Спирмена – на основе статистики Стьюдента. Статистически значимым считалось значение $p \leq 0,05$. Гетерогенность данных была оценена с помощью значения I2. Для всех подгрупп были получены значения I2=0%, что указывает на высокую степень согласованности между результатами различных исследований и на то, что различия, по всей видимости, носили случайный характер.

Согласно проведенному анализу результатов пробы с АТР у больных ТБ детей (табл. 3) положительные тесты были получены в 91,6% случаев, сомнительные результаты – в 3,7%, а отрицательные пробы – в 4,7% случаев.

Достоверные различия были получены по отрицательным результатам пробы с АТР и по пробе Манту с 2 ТЕ (99,1% против 8,2%, где χ^2, p=0,0000).

Далее нами было проведено сравнение результатов тестов у детей в возрасте от 0 до 14 лет (табл. 4).

Как представлено в табл. 4, несколько ниже оказались данные пробы с АТР у больных детей (93,5%) по сравнению с пробой Манту с 2 ТЕ, которая показывала положительный результат в 97,9% случаев, p=0,688. Учитывая, что диагноз активного ТБ у детей основывается на совокупности клинико-лабораторно-рентгенологических данных и в большинстве случаев не верифицирован микробиологически, отрицательные результаты иммунологических проб АТР свидетельствуют о необходимости более тщательного подхода к постановке диагноза активного ТБ. В единичных публикациях проанализированы данные детей с наличием бактериовыделения,

Таблица 5

Сравнение результатов пробы с АТР с данными пробы Манту с 2 ТЕ у больных и здоровых детей возрасте от 15 до 18 лет

Результаты тестов	Здоровые дети		Результаты тестов	Больные ТБ	
	проба с АТР			проба с АТР	
	n	%		n	%
Всего	122 969		Всего	20	
Положительный	2535	2,1	Положительный	20	100
Сомнительный	374	0,3	Сомнительный	0	0
Отрицательный	120 060	97,6	Отрицательный	0	0
	проба Манту с 2 ТЕ			проба Манту с 2 ТЕ	
Всего	93 226		Всего	20	–
Положительный	69 447	74,5	Положительный	20	100
Сомнительный	15 882	17	Сомнительный	0	–
Отрицательный	7897	8,5	Отрицательный	0	–

Таблица 6

Сравнение показателей диагностической значимости пробы с АТР и пробы Манту с 2 ТЕ в диагностике ТИ у подростков

Показатели диагностической значимости	Проба с АТР	Проба Манту с 2 ТЕ
Диагностическая чувствительность (ДЧ), %	100	100
Диагностическая специфичность (ДС), %	97,9	10,2
Точность (общая валидность результата), %	97,9	10,2

и в этом случае чувствительность всех тестов в детской популяции составила 100%.

Результаты иммунологических тестов у здоровых и больных ТБ подростков представлены в табл. 5.

Согласно представленным в табл. 5 данным отрицательные результаты по АТР значимо не отличались у здоровых подростков и детей в возрасте от 0 до 14 лет (97,6% против 98,4% соответственно, p=0,964). Следует отметить, что число отрицательных результатов по пробе Манту с 2 ТЕ у подростков было меньше по сравнению с детьми младшей возрастной группы (8,5% против 16% соответственно), p=0,4373. У больных ТБ подростков положительная проба с АТР была положительной в 100% случаев, что несколько больше, чем у детей в возрасте от 0 до 14 лет (93,5%), различия не были достоверными, p=0,5241.

В четырех исследованиях были представлены результаты обследования контактных лиц (n=755), среди которых проба с АТР показала положительный результат у 197 (26,1%) детей, сомнительный – у 31 (4,1%) и отрицательный – у 527 (69,8%).

С учетом полученных данных мы посчитали, что показатели диагностической значимости необходимо рассчитать по результатам, полученным у подростков, так как у данной категории пациентов в данном возрасте можно получить более достоверные результаты по сравнению с детьми в возрасте от 0 до 14 лет (табл. 6).

Как представлено в табл. 6, чувствительность тестов значимо не отличалась, при этом диагностическая чувствительность пробы с АТР составила 100% при специфичности теста 97,9%. По ДС проба с АТР показала высокие значения (97,9%) – достоверно выше, чем проба Манту с 2 ТЕ (10,2%).

Согласно результатам многих проведенных исследований в детской практике выявление ТБ на 1000 детей при применении пробы с АТР составляет 9,52, в то время как по пробе Манту с 2 ТЕ – 0,16, что свидетельствует о высокой эффективности данного метода при значительном сокращении числа обследуемых при массовом скрининге [6].

Заключение

Благодаря проведенному анализу можно проследить этапы и результаты внедрения в клиническую практику отечественного кожного теста нового поколения, предназначенного для диагностики ТИ у детей.

Полученные показатели диагностической значимости пробы с АТР наглядно демонстрируют возможность эффективного применения пробы в условиях массовой вакцинации и высокий риск низкой эффективности использования пробы Манту с 2 ТЕ с целью правильной и своевременной диагностики ТИ у детей.

В целом необходимо констатировать, что внедрение в практику пробы с АТР позволило решить вопросы дифференциальной диагностики поствакцинной и инфекционной аллергии, изменить представление о диагностике ТИ, что особенно актуально именно в детской практике. Очевидно, что разработка и внедрение пробы с

АТР – значимый этап в развитии иммунодиагностики ТИ после открытия туберкулина Р. Кохом.

Вклад авторов: *все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.*

Финансирование: *все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.*

Конфликт интересов: *Кудлай Д.А. является сотрудником АО «ГЕНЕРИУМ», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Примечание издателя: *ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.*

Authors contribution: *all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.*

Funding: *all authors received no financial support for this manuscript.*

Conflict of interests: *Kudlay D.A. is an employee of JSC GENERIUM, other authors declare no conflict of interest.*

Publisher's Note: *Pediatria LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.*

Kudlay D.A. 0000-0003-1878-4467
Starshinova A.A. 0000-0002-9023-6986
Dovgalyuk I.F. 0000-0001-8383-8519

Литература

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: WHO, 2018: 270.

2. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. Geneva, Switzerland: WHO, 2017: 80.

3. *Нечаева О.Б.* Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. Туберкулез и болезни легких. 2018; 96 (8): 15–24.

4. *Zellweger JP.* Current options for the management of multidrug-resistant tuberculosis (review). Медицинский альянс. 2017; 1: 22–28.

5. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control. Geneva: WHO, 2019: 265.

6. *Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., Кудлай Д.А.* Современное состояние вопроса заболеваемости детей туберкулезом, препараты для профилактики и диагностики инфекции. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017; 17 (3): 145–151.

7. *Довгалюк И.Ф., Старшинова А.А., Галкин В.Б., Кудлай Д.А., Яблонский П.К.* Туберкулез у детей в Северо-Западном регионе Российской Федерации: эпидемиология, эффективность профилактических и диагностических и мероприятий. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2019; 98 (3): 274–279.

8. *Слогоцкая Л.В.* Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность. Туберкулез и болезни легких. 2013; 5: 39–46.

9. *Старшинова А.А., Кудлай Д.А., Довгалюк И.Ф., Басанцова Н.Ю., Зинченко Ю.С., Яблонский П.К.* Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации (обзор литературы). Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2019; 4: 229–235.

10. *Литвинов В.И., Шустер А.М., Слогоцкая Л.В., Сельцовский П.П., Овсянкина Е.С., Мушкин А.Ю., Виноградова Т.И., Леви Д.Т., Бочарова И.В., Филиппов А.В., Стахеева Л.Б.* Эффективность применения нового диагностического препарата DIASKINTEST® у детей для выявления и диагностики туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2009; 86 (4): 19–22.

11. *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.

12. *Slogotskaya LV, Litvinov V, Kudlay DA, Ovsyankina E, Seltsovsky P, Ivanova D, Nikolenko N.* New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. European Respiratory Journal. 2012; 40 (S56): 416.

13. *Shovkun L, Aksenova V, Kudlay D, Sarychev A.* The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). European Respiratory Journal. 2018; 52 (Suppl. 62): PA2733.

14. *Slogotskaya LV, Bogorodskaya E, Sentchichina O, Ivanova D, Nikitina G, Litvinov V, Seltsovsky P, Kudlay DA, Nikolenko N, Borisov S.* Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. European Respiratory Journal. 2015; 46 (S59): PA4524.

15. *Slogotskaya LV, Litvinov V, Ovsyankina E, Seltsovsky P, Kudlay D.* Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. Paediatric Respiratory Reviews. 2013; 14 (2): S65.

16. *Kobashi Y, Mouri K, Miyashita N, Okimoto N, Matsushima T, Kageoka T, Oka M.* QuantiFERON TB-2G test for patients with active tuberculosis stratified by age groups. Scand. J. Infect Dis. 2009; 41 (11–12): 841–846.

17. *Kampmann B, Whittaker E, Williams A, Walters S, Gordon A, Martinez-Alier N, Williams B, Crook AM, Hutton AM, Anderson ST.* Interferon-γ release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test. European Respiratory Journal. 2009; 33 (6): 1374–1382.

18. *Bruzzese E, Bocchino M, Assante LR, Alessio M, Bellofiore B, Bruzzese D, Iorio R, Matarese A, Santoro G, Vajro P, Guarino A, Sanduzzi A.* Gamma interferon release assays for diagnosis of tuberculosis infection in immune-compromised children in a country in which the prevalence of tuberculosis is low. Journal of Clinical Microbiology. 2009; 47 (7): 2355–2357.

19. *Киселев В.И., Барановский П.М., Рудых И.В., Шустер А.М., Мартьянов В.А., Медников Б.Л., Демин А.В., Александров А.Н., Мушкин А.Ю., Леви Д.Т., Слогоцкая Л.В., Овсянкина Е.С., Медуницин Н.В., Литвинов В.И., Перельман М.И., Пальцев М.А.* Клинические исследования нового кожного теста Диаскинтест® для диагностики туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2009; 86 (2): 11–16.

20. *Аксенова В.А., Клевно Н.И., Барышникова Л.А., Долженко Е.Н., Илясова Э.В., Медведев С.Ю., Лапшина В.Н., Кавтарашвили С.М.* Диаскинтест® при оценке активности туберкулеза у детей и подростков. Туберкулез и болезни легких. 2009; 86 (10): 13–16.

21. *Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Ершова Н.Г., Кобулашвили М.Г.* Опыт применения нового кожного теста (Диаскинтеста®) для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в туберкулезном отделении. Туберкулез и болезни легких. 2010; 87 (1): 16–19.

22. *Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Стахеева Л.Б., Шустер А.М., Мартьянов В.А., Демин А.В.* Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста®) при туберкулезной инфекции у детей и подростков. Туберкулез и болезни легких. 2010; 87 (1): 10–15.

23. *Аксенова В.А., Севостьянова Т.А., Клевно Н.И., Лапшина В.Н.* Туберкулез у детей и подростков в России (проблемы и пути решения в 21 веке). Вопросы современной педиатрии. 2011; 10 (3): 7–11.

24. *Аксенова В.А.* Новый кожный тест диаскинтесткак скрининг-метод при выявлении туберкулеза. Доктор.Ру. 2011; 6 (65): 35–39.

25. *Литвинов В.И., Слогоцкая Л.В.* Диаскинтест – новый иммунологический «инструмент»для диагностики туберкулеза. Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. 2011; 15 (2): 11–21.

26. *Слогоцкая Л.В., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю.* Эффективность нового кожного теста (Диаскинтест) при выявлении инфицированных и заболевших подростков среди контактировавших больных туберкулезом. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10 (3): 70–75.

27. *Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Сокольская Е.А.*

Новые возможности диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011; 56 (4): 90–96.

28. *Барышникова Л.А., Лебедева Н.О., Каткова Л.И., Вдовенко С.А., Илясова Э.В., Крюкова А.М., Сидоренко О.И.* Эффективность нового препарата для диагностики туберкулеза у детей и подростков. Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (5): 104–108.

29. *Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф., Гаврилов П.В., Якунова О.А.* Новый подход в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей с применением иммунологических и лучевых методов. Практическая медицина. 2012; 6 (61): 32–36.

30. *Долженко Е.Н.* Значение аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтеста) в выявлении активного туберкулеза у детей. Туберкулез и болезни легких. 2012; 9: 31–35.

31. *Барышникова Л.А., Лебедева Н.О., Каткова Л.И., Вдовенко С.А., Илясова Э.В., Крюкова А.М.* Опыт новой технологии скрининга детей и подростков на туберкулезную инфекцию в Самарской области. Туберкулез и болезни легких. 2012; 89 (11): 27–31.

32. *Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Долженко Е.Н., Кудлай Д.А.* Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях. Доктор.Ру. 2012; 8 (76): 27–29.

33. *Довгалюк И.Ф., Старшинова А.А., Зубарева С.В.* Возможности применения диаскинтеста в практической работе врача-педиатра. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2013; 92 (1): 65–68.

34. *Иконина И.В., Корниенко С.В., Кондрашева Л.В., Однолько О.В., Сковзгирд И.Н.* Опыт применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у детей Воронежской области. Туберкулез и болезни легких. 2014; 7: 1–6.

35. *Starshinova A, Dovgaliuk I, Korneva N, Ovchinnikova U, Yakunova O, Potapenco E, Shulgina M, Zilber E, Yablonskii P.* Efficiency of Immunological Methods in the Diagnosis of Active Tuberculosis in Children. Journal of US-China Medical Science. 2014; 11 (2): 61–67.

36. *Аксенова В.А., Барышникова Л.А.* Эффективность аллергена туберкулезного рекомбинантного при раннем выявлении туберкулезной инфекции у детей и подростков в условиях общей лечебной сети. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (3): 358–362.

37. *Слогоцкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М.* Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 году. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (1): 99–103.

38. *Шилова Е.П., Поддубная Л.В., Степченко И.М., Кононенко В.Г.* Динамика чувствительности к кожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у детей с латентной туберкулезной инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2015; 9: 19–23.

39. *Стасько Е.Ю., Хасаншин Г.С.* Анализ применения кожной пробы с препаратом аллергена туберкулезного рекомбинантного как скринингового метода обследования на туберкулез детей старше 7 лет в Пензенской области в 2015 году. Туберкулез и болезни легких. 2016; 94 (3): 52–56.

40. *Бармина Н.А., Барышникова Л.А., Шурыгин А.А., Рейхард В.В.* Скрининг латентной туберкулезной инфекции с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного. Туберкулез и болезни легких. 2016; 94 (35): 56–60.

41. *Баронова О.Д., Одинец В.С., Моисеева Н.Н., Терехина Т.В.* Эффективность использования аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининг – диагностике туберкулезной инфекции у детей и подростков в Ставропольском крае. Туберкулез и болезни легких. 2016; 94 (8): 30–34.

42. *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.

43. *Бармина Н.А., Барышникова Л.А., Рейхардт В.В., Ждакаев М.С., Кудлай Д.А.* Критерии эффективности лечения туберкулеза у детей в современных условиях. Туберкулез и болезни легких. 2017; 95 (10): 69–74.

44. *Сотнева И.Б.* Опыт применения аллергена туберкулезного рекомбинантного для массового обследования на туберкулез детей и подростков в Нижегородской области. Вопросы практической педиатрии. 2017; 12 (4): 43–48.

45. *Зубарева С.В., Туркин Е.Н.* Опыт применения аллергена туберкулезного рекомбинантного для скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков Калининградской области. Туберкулез и болезни легких. 2017; 95 (3): 20–23.

46. *Фролова Ю.В., Мякишева Т.В.* Скрининговые обследования детского населения на туберкулезную инфекцию и их эффективность. Вестник Смоленской Государственной Медицинской академии. 2017; 16 (1): 148–152.

47. *Возякова Т.Р., Мастерова А.В., Еленкина Ж.В., Кудлай Д.А.* Комплексная оценка диагностических методов выявления туберкулезной инфекции у детей и подростков в Чувашской Республике. Российский Вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62 (4): 105–112.

48. *Бармина Н.А., Барышникова Л.А.* Возможности повышения эффективности профилактики заболевания у детей в очагах туберкулезной инфекции на примере Пермского края. Туберкулез и болезни легких. 2018; 96 (9): 50–56.

49. *Slogotskaya L, Bogorodskaya E, Ivanova D, Sevostyanova T.* Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow. Plos ONE. 2018; 13 (12): e0208705.

50. *Starshinova A, Zhuravlev V, Dovgaluk I, Panteleev A, Manina V, Zinchenko U, Istomina E, Pavlova M, Yablonskiy P.* A Comparison of Intradermal Test with Recombinant Tuberculosis Allergen (Diaskintest) with Other Immunologic Tests in the Diagnosis of Tuberculosis Infection.International Journal of Mycobacteriology. 2018; 1 (2): 32–39.

51. *Лозовская М.Э., Гурина О.П., Дементьева Е.А., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В., Шибакова Н.Д., Белушков В.В.* Особенности реагирования тестов in vitro и кожных проб с туберкулезными аллергенами в зависимости от варианта туберкулезной инфекции у детей. Медицина: теория и практика. 2018; 3: 13–18.