

УДК 616.24-002.5-07-053

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.21>

СОПОСТАВЛЕНИЕ ТЕСТОВ С АНТИГЕНАМИ ESAT6-CFP10 IN VIVO И IN VITRO ПРИ ЛАТЕНТНОЙ ИНФЕКЦИИ И ЛОКАЛЬНЫХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Марина Эдуардовна ЛОЗОВСКАЯ – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой

Наталья Александровна НИКИФОРЕНКО – аспирант

Елена Борисовна ВАСИЛЬЕВА – доцент

Юлия Анатольевна ЯРОВАЯ – доцент

Людмила Владимировна КЛОЧКОВА – доцент

Анастасия Владимировна ШОРИНА – клинический ординатор

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России. Кафедра Фтизиатрии.

e-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

Резюме:

Исследование посвящено сравнению результатов кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), содержащим белки ESAT-6 и CFP-10 и теста QuantiFERON (QFT) у детей с различными формами туберкулезной инфекции. Результаты пробы с АТР и QFT совпадали у 164 детей (82,4%) случаев. Оба теста были положительны у 140 (70,4%) пациентов, оба отрицательны – у 24 (12,0%). Противоположные результаты наблюдались у 35 (17,6%) детей. Наиболее частой была комбинация результатов АТР-положительный/QFT-отрицательный – 23 (11,6%), реже встречалось сочетание АТР-отрицательный/QFT-положительный – 12 (6,0%). Сделано заключение, что тест с АТР предпочтителен при скрининге детей на туберкулез как более простой и дешевый. Дополнительно применение QFT показано в сложных диагностических случаях, при недавнем сроке заражения, у детей раннего возраста, при наличии иммунодефицитов.

Ключевые слова: кожный тест, аллерген (АТР), дети.

Abstract: Comparison of tests with antigens ESAT6-CFP10 in vivo and in vitro in latent infection and local forms of tuberculosis in children

Study aimed to compare the results of skin test with allergen tuberculosis recombinant (ATR), containing proteins ESAT-6 and CFP-10 and QuantiFERON test (QFT) in children with different forms of tuberculosis infection.

The results of test with ATR and QFT coincided with 164 (82.4%) children. Both tests were positive in 140 (70.4%) patients, both tests were negative in 24 (12.0%). The opposite results were obtained in 35 (17.6%) children. The most common combination was ATR -positive/QFT-negative – 23 (11.6%), the less common type was ATR-negative/QFT-positive – 12 (6.0%). It was concluded that test with ATR has advantages in screening children for tuberculosis since it is simpler and cheaper. Additionally, the use of QFT is indicated in difficult diagnostic cases, with a recent infection, in young children, in the presence of immunodeficiency.

Keywords: skin test, allergen (ATR), children.

Введение.

В течение последнего десятилетия в Российской Федерации для диагностики латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) и туберкулеза (ТБ) у детей используется внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР или Диаскинтест) [1, 2, 6], содержащим антигены микобактерии туберкулеза (МБТ): ESAT6-CFP10. Вместе с тем, в зарубежных странах с высоким уровнем экономики используются тесты *in vitro*, основанные на индукции интерферона-гамма под воздействием тех же антигенов Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) [7, 8, 9]. К ним относится, в частности, QuantiFERON-тест (QFT), который сертифицирован в нашей стране, но применяет-

ся ограничено в связи с высокой стоимостью и сложностью исполнения. Однако в ряде случаев (наличие противопоказаний к постановке внутрикожных проб, различные варианты иммунодефицитов, желание родителей и др.) использование QFT оправдано наряду с АТР или вместо него [3, 4, 5]. В связи с этим целью нашего исследования стал анализ результатов одновременного применения тестов АТР и QFT для определения особенностей реагирования организма ребенка *in vivo* и *in vitro*.

Материалы и методы

В исследование включены 199 детей (100 мальчиков, 99 девочек) в возрасте от 6 мес. до 14 лет с различными вариантами туберкулезной инфекции, в зависимости от которых они были раз-

делены на три группы: I группа: с ЛТИ – 78 детей, II группа: с локальными формами ТБ – 88 детей, III группа: с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (ОПТИ) в виде кальцинатов в органах дыхания – 33 ребенка. У детей, больных туберкулезом (II группа – 88 детей), отмечались следующие формы: туберкулез внутригрудных лимфоузлов (ТВГЛУ) – 54 (61,4%), в том числе осложненный (очаги отсева, туберкулез бронхов, бронхолегочное поражение) – 18 случаев (33,3%), первичный туберкулезный комплекс (ПТК) – 18 (20,5%), инфильтративный туберкулез легких (ИТЛ) – 4 (4,5%), плеврит – 4 (4,5%), генерализованный туберкулез легких – 8 (9%), в том числе менингит – 1 (1,1%). Все дети прошли комплексное фтизиатрическое обследование, включающее компьютерную томографию органов грудной полости. Бактериовыделение было обнаружено у шестерых детей. Пробы с АТР и QFT проводились до начала химиотерапии с интервалом не более 1 недели, причем QFT выполнялся первым. Использовалась тест-система QuantiFERON-TB Gold (QFT) ELISA, содержащая пептидные антигены ESAT6, CFP10 и TB7.7 производство QIAGEN Германия. Полученные данные обрабатывались при помощи лицензионной программы Statistica 6.1. При определении достоверности разности относительных величин применяли χ^2 -критерий Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Взаимосвязь показателей изучалась методом корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции (r).

Результаты

Результаты параллельной постановки пробы с АТР и QFT представлены в таблице. Положительные результаты пробы с АТР отмечались в целом у 163 детей (82,0%), в I группе у 74 детей (94,9%), во II группе у 72 детей (81,7%), в III группе у 17 детей (51,5%). Положительные результаты QFT отмечались у 152 ребенка (76,4%), в I группе 66

детей (84,6%), во II группе 71 ребенок (80,6%), в III группе 15 детей (45,7%). Сопоставление результатов пробы с АТР и QFT выявило их совпадение у 164 детей (82,4%) случаев. Оба теста положительные были у – 140 детей (70,4%), оба отрицательных – у 24 детей (12,0%). Разнонаправленные тесты были у 35 детей (17,6%) (см. таблицу), они встречались во всех трех группах наблюдения. Среди 35 детей с противоположными результатами двух тестов в большинстве случаев положительный тест с АТР сочетался с отрицательным QFT – 23 (11,6%): в I группе (ЛТИ) отличия между вариантами расхождения тестов были статистически значимы ($\chi^2=5,2$, $p < 0,02$) (см. таблицу). У 12-ти (6%) детей при отрицательной пробе с АТР наблюдался положительный QFT. Корреляция между уровнями проб с АТР и QFT в их количественных значениях отсутствовала ($r=0,15$). В группе детей с отрицательным QFT и положительным АТР (23 ребенка) проанализированы размеры папул в пробе с АТР, они оказались гиперергическими – 6 (26,0%), выраженными – 8 (34,8%), умеренно выраженными – 5 (21,8%), слабо выраженными – 4 (17,4%). Таким образом, преобладали гиперергические и выраженные реакции (60,8%). Средний размер папулы пробы с АТР при отрицательных значениях QFT составил $10,2 \pm 1,0$ мм. При отрицательных реакциях на АТР и положительных QFT (12 человек) мы рассмотрели количественные показатели уровня гамма-интерферона, они составили от 0,384 МЕ/мл до 4,355 МЕ/мл. В «серую зону», которая составляет 0,2–0,6 МЕ/мл (при официальном пороговом значении 0,35МЕ/мл), вошли результаты двух детей.

Отрицательные результаты обоих тестов у больных туберкулезом детей (II группа) – 10 (11,5%) наблюдались при сочетании ТБ/ВИЧ, при генерализованных формах туберкулеза, остро текущем плеврите и были связаны с анергией. У больных с остаточными посттуберкулезными изменениями (III группа) – 14 (42,2%) отрицатель-

Таблица 1

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

Группы детей	Положительные оба теста	Отрицательны оба теста	Разнонаправленные результаты тестов	
			АТР-положит. QFT- отрицат.	АТР-отрицат. QFT-положит.
I гр. ЛТИ, n=78	62 (79,5%)	0	12 (15,4%)	4 (5,1%)
$\chi^2=5,2$ $p < 0,02$				
II гр. Туберкулез активный, n=88	65(73,8%)	10 (11,5%)	7 (7,9%)	6 (6,8%)
III гр. ОПТИ, n=33	13 (39,4%)	14 (42,2%)	4 (12,1%)	2 (6,3%)
Всего n=199	140 (70,4%)	24 (12%)	23 (11,6%)	12 (6,0%)

ные результаты двух тестов были обусловлены затиханием активности туберкулезного процесса. Наибольший интерес представляют случаи разнонаправленных результатов, так как от их трактовки зависит выбор тактики ведения ребенка.

Сопоставлены дети с двумя положительными и разнонаправленными результатами тестов по возрасту, туберкулезному контакту, сопутствующей патологии, клинической форме туберкулеза (для II группы), сроком инфицирования (для I группы).

Детей раннего возраста (от 0 до 3х лет) среди пациентов с разнонаправленными результатами было 14/35 (40%) человек, с двумя положительными – 25/140 человек (17,8%; $\chi^2=8,5$, $p<0,003$) (рисунок 1). У детей с двумя положительными результатами тестов и разнонаправленными результатами туберкулезный контакт встречался с одинаковой частотой – 46,4% (65/140) и 40% (14/35) соответственно.

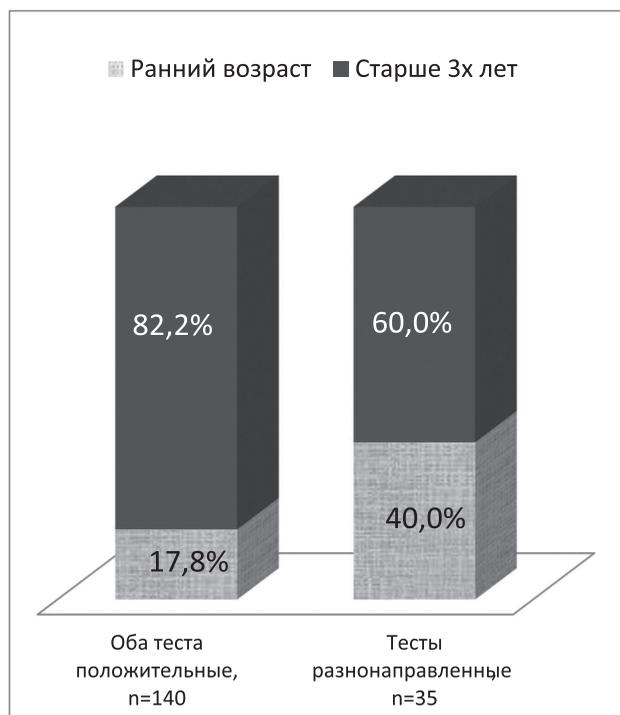


Рисунок 1. Доля детей раннего возраста среди пациентов с одина направленными и разнонаправленными результатами тестов

Сопутствующая патология у детей с двумя положительными реакциями была представлена: аллергическими заболеваниями – 27/140(19,2%), ЛОР-патологии 19/140 (13,5%), гельминтозами – 42/140(30,0%), неврологической патологией – 5/140 (3,5%), ВИЧ – 1/140 (0,7%), другие заболевания встречались в единичных случаях. У детей с разнонаправленными результатами: аллергические заболевания – 13/35 (37,1%; $\chi^2=5,7$, $p<0,05$), ЛОР-патология 1/35 (2,8%), гельминтозы – 7/35

(20,0%), неврологическая патология – 2/35 (5,7%), ВИЧ – 4/35 (11,4%; $\chi^2= 9,5$, $p<0,002$). Таким образом, у детей с разнонаправленными результатами тестов достоверно чаще встречались аллергические заболевания и ВИЧ-инфекция.

Среди клинических форм у детей с разнонаправленными результатами пробы с АТР и QFT преобладающая форма является ТВГЛУ – 6 случаев (46,2%), из них осложненными являются 2 случая (33,3%), остальные формы: ПТК – 4 (30,8%), ИТЛ – 1 (7,6%), генерализованный туберкулез – 2 (15,4%). Аналогичная структура клинических форм имела место у пациентов с двумя положительными результатами тестов, за исключением отсутствия у них случаев генерализованного туберкулеза.

Сроки инфицирования рассмотрены у детей с ЛТИ (I группа, 78 человек). Установленный ранний период первичной туберкулезной инфекции (РППТИ) имел место у детей с разнонаправленными пробами АТР и QFT в 8 случаях из 16 (50,0%) и у пациентов с положительными результатами обоих тестов в 14 случаях из 62 (22,5%; $p<0,05$) (рисунок 2).



Рисунок 2. Доля детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции в группах пациентов с одина направленными и разнонаправленными результатами тестов.

Обсуждение и выводы

У детей с различными вариантами туберкулезной инфекции результаты проб с АТР и QFT совпадают в большинстве случаев (82,4%). Среди разнонаправленных результатов преобладает вариант АТР-положительный/QFT-отрицательный, особенно в группе с ЛТИ, где он составляет 15,4% ($p<0,05$). Средний размер папулы пробы с АТР при отрицательных значениях QFT составил $10,2 \pm 1,0$ мм. Корреляции между количественными значениями двух тестов не прослеживается. Среди па-

циентов с разнонаправленными результатами с большей частотой встречаются дети раннего возраста (40,0%), а также дети, имеющие сопутствующую ВИЧ-инфекцию (11,4%), по сравнению с пациентами, имеющими положительными результатами двух тестов. У детей с ЛТИ при разнонаправленных результатах тестов достоверно чаще диагностируются РППТИ, чем у пациентов с положительными результатами обоих тестов. Таким образом, наиболее вероятная причина разнонаправленных результатов тестов *in vitro* и *in vivo* состоит в том, что иммунный ответ на инфекцию не сформирован полностью или находится в процессе угасания (для пациентов с ОПТИ). Проба с АТР предпочтительна при массовом скрининге на туберкулез детского населения, так как она более простая и дешевая. Дополнительно применение QFT показано в сложных диагностических случаях, при недавнем сроке заражения, у детей раннего возраста, при наличии иммунодефицитов.

Список литературы.

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Кудлай Д. А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России - прошлое, настоящее, будущее. Туб. и болезни легких, 2019; 9(97): 59-67.
2. Лозовская М.Э., Захарова О.П., Никифорова Н.А., Курова А.С. Влияние скрининга туберкулезной инфекции методом диаскинтеста на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу среди детского населения Санкт-Петербурга. Вестник Академии наук Молдовы. Медицина, 2019; 3 (63): 92-96.
3. Лозовская М.Э., Никифорова Н.Н., Клочкова Л.В., Васильева Е.Б., Мосина А.В. Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге. Педиатр, 2018, №5(9): 5-12.
4. Слогоцкая Л.В., Сеницын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. Туб. и болезни легких, 2019; 11 (97): 46-58.
5. Плеханова М. А., Аксенова В. А., Кривцова Л. А. Персонафицированная ранняя диагностика и прогнозирование течения туберкулезной инфекции у детей с выделением предикторов латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. Туб. и болезни легких, 2021; 1(99): 33-39.
6. Яровая Ю.А., Лозовская М.Э., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В., Носкова О.М., Быкова И.А. Аномалии конституции и туберкулезная инфекция у детей. Педиатр, 2017; 3(8): 62-68.
7. Arend S., Andersen P., van Meijaarden K. *Detection of active tuberculosis infection by T cell responses to early-secreted anti-genic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10*. J. Infect. Dis., 2000; 181: 1850-1854.
8. Cattamanchi A., Smith R., Steingart K.R., Metcalfe J.Z., Date A., Coleman C., Marston B.J., Huang L., Hopewell P.C., Pai M. *Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis*. J. Acquir. Immune Defic. Syndr., 2011; 3(56): 230-238.
9. Menzies D., Pai M., Comstock G. *Meta-analysis: New test for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research*. Ann. Intern. Med., 2007; 146: 340-354.