

Оценка специфичности иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции у детей с ювенильным идиопатическим артритом

В.А. Аксенова^{1,2}, Е.К. Дементьева¹, А.В. Казаков^{1,2,3,4,5,6}, alexeykazakov1982@yandex.ru, Н.И. Клевно^{1,2,5}, М.А. Сновская³, А.А. Жужула³, Н.М. Алабьева³, Д.А. Кудлай^{2,6,7}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁵ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

⁶ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

⁷ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Введение. Применение генно-инженерных биологических препаратов в течение последних десятилетий в лечении ревматических заболеваний привели к существенному улучшению прогноза в данной группе пациентов. Однако на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли- α (иФНО- α) риск развития туберкулеза повышается в десятки раз.

Цель. Оценить специфичность и безопасность пробы Манту, пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, IGRA-тестов: TB-Feron IGRA, T-СПОТ.ТБ, QuantiFERON-TB GIT у пациентов от 5 до 18 лет, относящихся к группе риска по развитию туберкулеза, в связи с приемом иммуносупрессивной терапии, в т. ч. генно-инженерных биологических препаратов.

Материалы и методы. Данное клиническое исследование представляет собой проспективное одноцентровое открытое исследование, под наблюдением находились 120 пациентов. Среди пациентов преобладали девочки – 71 (59,2%), средний возраст составил 12 лет (95% ДИ [5,2–17,4]). В рамках терапии основного заболевания пациенты в подавляющем большинстве случаев (78,3%) получали препараты иФНО- α : этанерцепт (67 человек), адалимумаб (25 человек), голимумаб (2 человека).

Результаты и обсуждение. По результатам комплексного медицинского обследования, включая компьютерную томограмму органов грудной клетки, наличие активного туберкулеза не установлено ни у одного из пациентов. Положительный результат пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным был зарегистрирован у 0,8% исследуемых, пробы Манту – у 46,6%, T-СПОТ.ТБ – у 1,7%, TB-Feron IGRA и QuantiFERON-TB GIT – по 0,8%. При оценке безопасности было отмечено, что в течение 28 дней после проведения исследования ни у одного из 120 пациентов не было зафиксировано нежелательных явлений. Пациенты нуждаются не только в соответствующем скрининге перед началом лечения, но и в регулярном дальнейшем обследовании. Всем детям, получающим генно-инженерные биологические препараты, должны проводиться туберкулиновые пробы один раз в 6 мес. и перед началом биологической терапии.

Выводы. Проба Манту с 2 ТЕ имеет низкую специфичность (0,49), а проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (0,99), TB-Feron IGRA (0,99), T-СПОТ.ТБ (0,98) и QuantiFERON-TB GIT (0,99) обладают высокой специфичностью и безопасны в качестве тестов для выявления туберкулезной инфекции у детей с ювенильным идиопатическим артритом.

Ключевые слова: туберкулез у детей, ювенильный идиопатический артрит, латентная туберкулезная инфекция, иммунологические тесты, IGRA-тесты

Для цитирования: Аксенова ВА, Дементьева ЕК, Казаков АВ, Клевно НИ, Сновская МА, Жужула АА, Алабьева НМ, Кудлай ДА. Оценка специфичности иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции у детей с ювенильным идиопатическим артритом. *Медицинский совет.* 2024;18(1):54–63. <https://doi.org/10.21518/ms2024-041>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of specificity of immunologic tests for detection of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis

Valentina A. Aksenova^{1,2}, Elena K. Demytyeva¹, Alexey V. Kazakov^{1,2,3,4,5,6}, alexeykazakov1982@yandex.ru, Nadezhda I. Klevno^{1,2,5}, Marina A. Snovskaya³, Anastasia A. Zhuzhula³, Natalia M. Alyabieva³, Dmitry A. Kudlay^{2,6,7}

¹ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia

³ National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave, Moscow, 119926, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁵ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

⁶ Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

⁷ National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Introduction. The use of genetic engineering biological agents (GEBA) in the treatment of rheumatic diseases over the past decades has led to a significant improvement in the prognosis in this group of patients. However, against the background of anti-tumor necrosis factor α therapy (anti TNF- α), the risk of developing tuberculosis increases tenfold.

Aim. To evaluate the specificity and safety of Mantoux test, recombinant tuberculosis allergen (RTA) test, IGRA tests: TB-Feron IGRA, T-SPOT.TB, QuantiFERON-TB GIT in patients from 5 to 18 years of age, who are at risk for the development of tuberculosis, due to the use of immunosuppressive therapy, including GEBP.

Materials and methods. This clinical trial is a prospective single-center open-label study with 120 patients under observation. Girls predominated among the patients – 71 (59.2%), the average age was 12 years (95% CI [5.2–17.4]). As part of the treatment of the underlying disease, patients in the vast majority of cases (78.3%) received iFNO- α drugs: etanercept (67 people), adalimumab (25 people), golimumab (2 people).

Results and discussion. According to the results of a comprehensive medical examination, including CT scan of the chest organs, the presence of active tuberculosis was not established in any of the patients. A positive result of the RTA sample was registered in 0.8% of the subjects, Mantoux test in 46.6%, T-SPOT.TB – 1.7%, TB-Feron IGRA and QuantiFERON-TB GIT – 0.8% each. During the safety assessment, it was noted that within 28 days after the study, none of the 120 patients had any adverse events. Patients need appropriate screening before starting treatment and regular follow-up examinations.

Conclusions. The Mantoux test with 2 TE has low specificity (0.49), and the sample with RTA (0.99), TB-Feron IGRA (0.99), T-SPOT.TB (0.98) and QuantiFERON-TB GIT (0.99) are highly specific and safe as tests for detecting tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis.

Keywords: tuberculosis in children, juvenile idiopathic arthritis, latent tuberculosis infection, immunological tests, IGRA tests

For citation: Aksenova VA, Demytyeva EK, Kazakov AV, Klevno NI, Snovskaya MA, Zhuzhula AA, Alyabieva NM, Kudlay DA. Assessment of specificity of immunologic tests for detection of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(1):54–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-041>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – артрит неустановленной причины, длительностью более 6 нед., развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов [1].

Ювенильный идиопатический артрит – одно из наиболее частых и самых инвалидизирующих ревматических заболеваний (РЗ), встречающихся у детей. Заболеваемость ЮИА составляет 2–16 на 100 000 детского населения в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮИА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6%. Чаще болеют девочки [1–3].

В раннем детском возрасте и при полиартикулярном суставном синдроме ЮИА наиболее часто встречаются

нарушения роста и развития ребенка. Для ЮИА характерны ранняя инвалидизация. Ухудшение качества жизни связано с прогрессирующей деструкцией суставов, выраженными внесуставными проявлениями у ряда больных, угрозой слепоты из-за тяжелого поражения глаз в исходе этого заболевания. РЗ относятся к числу распространенной и тяжелой патологии человека, инвалидизирующей пациентов, приводящей к уменьшению продолжительности жизни и требующей иммуносупрессивной терапии, в т. ч. применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), оказывающих избирательное воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса [2, 4].

До конца XX в. прогноз ЮИА оставался мало предсказуемым, до 40% детей становились инвалидами,

а системные, тяжелые формы заболевания иногда заканчивались летальным исходом, до 30% пациентов не отвечали на стандартную базисную иммуносупрессивную терапию. В XXI в. в практику вошло использование ГИБП, способных надежно подавить воспаление и прогрессирование деструкции суставов [2, 4].

В последние два десятилетия применение ГИБП позволило достичь радикального перелома в лечении ЮИА. Благодаря быстрому действию они купируют воспаление и тормозят разрушение сустава. Препараты генной инженерии при ревматоидном артрите (РА) признаны врачами золотым стандартом лечения. ГИБП, так же как и глюкокортикостероидные гормоны, цитостатические препараты, оказывают мощное воздействие на иммунную систему.

В детской практике при ЮИА чаще применяются ингибитор интерлейкина-6 – тоцилизумаб, ингибиторы фактора некроза опухоли- α (иФНО- α) – этанерцепт, адалимумаб, ингибитор цитотоксических Т-лимфоцитов – абатацепт. Применение этих препаратов ассоциируется с риском развития оппортунистических инфекций (инвазивные микозы, пневмоцистная пневмония и др.), а также с повышенным риском реактивации любой латентной инфекции. Помимо этого, регистрируются случаи тяжелых инфекций (пневмония, сепсис, бактериальный артрит, поражение кожи и мягких тканей и др.), в т. ч. с летальным исходом.

Туберкулез остается наиболее распространенной инфекцией, ежегодно поражающей свыше 10,6 млн человек и вызывающей около 1,3 млн смертей¹.

Многочисленные исследования установили высокую частоту туберкулеза у больных ревматическими заболеваниями, подтвердив важную роль скрининга на туберкулез до начала любой иммуносупрессивной терапии и в процессе лечения² [5, 6].

Таким образом, рост числа больных с ревматическими заболеваниями длительно, а иногда пожизненно получающих ГИБП формирует новую группу риска по туберкулезу, нуждающуюся в регулярном мониторинге туберкулезной инфекции, для чего необходима обоснованная информация по использованию новых диагностических методов туберкулезной инфекции перед началом иммуносупрессивной терапии у детей. По данным научной литературы, это тема на настоящий момент является малоизученной [5, 7].

Все вышесказанное диктует необходимость проведения сравнительных исследований для изучения чувствительности и специфичности различных методов иммунодиагностики для своевременной профилактики развития активного туберкулеза у детей, получающих иммуносупрессивную терапию.

Целью исследования являлась оценка специфичности иммунологических проб (проба с АТФ, проба Манту с 2 ТЕ, TB-Feron IGRA, Т-СПОТ.ТБ, QuantiFERON-TB GIT)

у пациентов, относящихся к группе риска по развитию туберкулеза, в связи с приемом иммуносупрессивной терапии, в т. ч. ГИБП, а также оценка частоты нежелательных явлений на проведение этих проб.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное клиническое исследование представляет собой проспективное одноцентровое открытое исследование в рамках проекта НИР «Оптимизация выявления латентной туберкулезной инфекции у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом». Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол №12 от 23.12.2021).

Были обследованы пациенты в возрасте от 5 до 18 лет, находящиеся на плановой госпитализации в отделении ревматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, всего 120 пациентов.

Пациенты могли пройти скрининг и принять участие в исследовании только после подписания информированного согласия (учитывая возраст, согласие подписывали родители пациентов). После подписания информированного согласия пациенты оценивались по критериям включения/невключения. Если пациент соответствовал хотя бы одному критерию неключения, то он не мог дальше принимать участие в исследовании. Получение информированного согласия на взятие крови для исследования и проведение внутрикожной пробы в исследовательских целях обеспечивалось медицинскими работниками.

Во время исследования было запланировано по 4 визита для каждого пациента (Визит 0 (скрининговый), Визит 1, Визит 2 и Визит 3).

Визит 0 (скрининговый визит) включал в себя первичное обследование в соответствии с общепринятыми принципами диагностики и мониторинга, которое предусматривало получение информированного согласия, присвоение индивидуального номера, сбор анамнеза жизни, аллергологического анамнеза, жалоб, сбор информации о критериях включения/невключения, физикальное обследование, измерение ЧСС, ЧД, АД, а также забор крови для проведения тестов Т-СПОТ.ТБ, QuantiFERON, TB-feron IGRA.

Визит 1 предусматривал проведение внутрикожных проб с АТФ и пробы Манту с 2 ТЕ, оценку наличия нежелательных явлений после введения диагностикумов. Постановка внутрикожных проб проводилась в соответствии с действующей инструкцией по применению медицинских препаратов. Препараты в дозе 0,1 мл вводили во внутреннюю поверхность средней трети предплечья правой или левой руки. Для проведения проб использовался шприц объемом 1 мл, снабженный короткой скошенной иглой (туберкулиновый шприц).

Во время Визита 2 (через 72 ч после Визита 1) проводилась оценка реакции на внутрикожные пробы с АТФ и пробы Манту с 2 ТЕ и на наличие нежелательных явлений, возникших после проведенных

¹ World Health Organization. Global tuberculosis report. 2023. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>.

² Вахлярская С.С. Анализ эффективности антагониста некроза опухолей (адалимумаба) и мофетила микофенолата в комплексной терапии ювенильного ревматоидного артрита: Дис... канд. мед. наук. М.; 2014. 161 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005552144>.

внутрикожных проб. Результат кожных проб оценивался в соответствии с инструкциями по медицинскому применению препаратов.

Визит 3 проводился через 28 дней после Визита 1 и предусматривал оценку наличия нежелательных явлений, возникших после проведенных внутрикожных проб.

Все результаты регистрировались в индивидуальных регистрационных картах (ИРК) участников исследования.

Каждый пациент, принимающий участие в исследовании, находился под наблюдением в течение всего исследования, в т. ч. с применением современных технологий телекоммуникации.

В рамках настоящего исследования был проведен анализ данных (не содержащих персональных данных участников исследования), которые были внесены в ИРК и затем предоставлены для анализа в таблице MS Excel. Статистическая обработка материалов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft® Excel® 2016 MSO (версия 2109 16.0.14430.20154) 32-разрядная. Код продукта: 00333-59091-97459-AA884 в соответствии с общепринятыми стандартами математической статистики. Все применяемые статистические гипотезы имели двусторонний характер; во всех случаях уровнем статистической значимости было принято значение $p < 0,05$. Демографические и другие исходные характеристики были представлены для всех добровольцев, включенных в исследование (FAS-популяция). Нормальность распределения признаков устанавливалась по критерию Шапиро – Уилка. Для показателей, представляющих собой количественные переменные (включая возраст), указаны следующие значения: арифметическое среднее (Mean), 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для среднего. Для качественных и категориальных показателей (пол и др.) представлены абсолютные значения в формате n/N, а также доли (%), где N – число непропущенных значений, а n – число значений с наличием наблюдаемого признака.

Предварительный расчет выборки для оценки специфичности оценивался как относительная частота в бинарном распределении.

Для N пациентов дисперсия оцененной специфичности рассчитывается как $\text{Var}(\hat{u}) = u(1 - u) / N$, где u – (неизвестная) истинная специфичность. Для фиксированного значения N $\text{Var}(\hat{u})$ достигает своего максимума при $u = 0,5$. При $N = 150$ этот максимум составляет $0,25/N = 0,0017$, что соответствует стандартному отклонению $\text{SD}(\hat{u}) = \sqrt{\text{Var}(\hat{u})} = 0,041$. Поскольку истинная специфичность ожидается выше 0,5, стандартное отклонение 0,041 является наихудшим сценарием. При более реалистичном значении истинной специфичности 0,9 (в результате проведения исследований по оценке специфичности АТР, тестов IGRA специфичность составляет более 90%) соответствующее стандартное отклонение становится 0,024, что считается приемлемой точностью оценки.

В ходе исследования оценена специфичность пробы Манту с 2 ТЕ, пробы с АТР, а также IGRA-тестов: TB-Feron IGRA, T-СПОТ.ТБ и QuantiFERON-TB GIT.

Специфичность определялась как относительная частота лиц в здоровой популяции (т. е. без воздействия МТb), у которых наблюдается отрицательная реакция после проведения пробы (отсутствие инфильтрации (папулы) в месте введения). Однако, учитывая отсутствие золотого стандарта для полного исключения наличия туберкулезной инфекции в организме в условиях высокого распространения туберкулеза, полученные положительные результаты иммунологических проб не являются ложноположительными, а свидетельствуют, скорее, о наличии у детей латентной туберкулезной инфекции. При этом исключение активного туберкулеза у детей исследуемой выборки позволяет рассчитать специфичность тестов применительно к выявлению активного заболевания:

Специфичность = истинно отрицательные результаты пробы / (истинно отрицательные результаты пробы + положительные результаты пробы).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в исследование вошло 120 пациентов. При госпитализации детей в отделение ревматологии было проведено комплексное медицинское обследование, в т. ч. и с применением КТ ОГК, по результату которого наличие активного туберкулезного процесса, а также посттуберкулезных остаточных изменений не установлено ни у одного из пациентов.

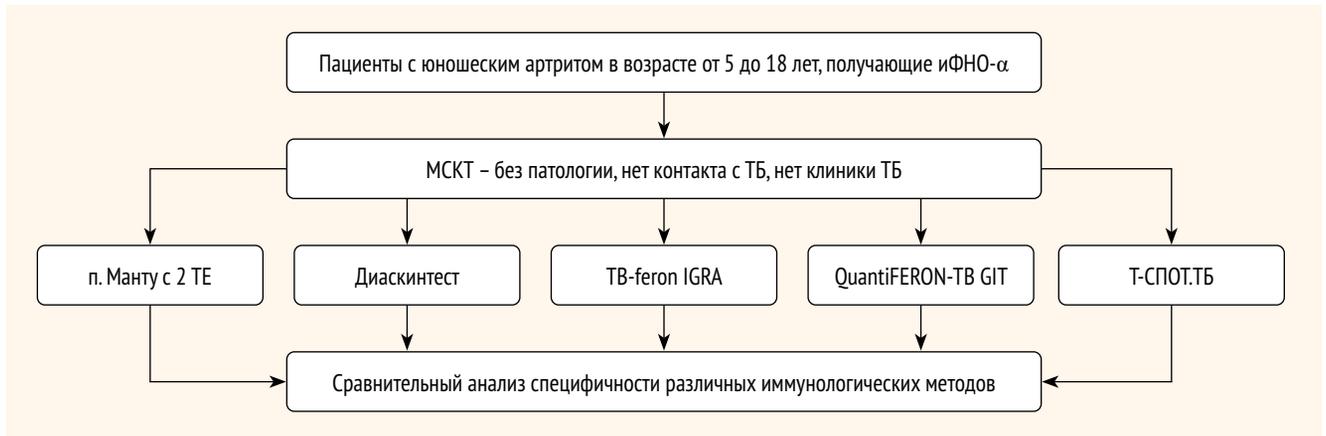
Характеристики пациентов, включенных в исследование, которым была проведена проба Манту с 2 ТЕ, проба с АТР, TB-Feron IGRA, T-СПОТ.ТБ, QuantiFERON-TB GIT, представлены следующими показателями (рис.).

Среди пациентов преобладали девочки – 71 (59,2%), средний возраст составил 12 лет (95% ДИ [5,2–17,4]), мальчики составили 40,8% (49), средний возраст – 13 лет (95% ДИ [5,6–17,7]). Среди форм РЗ наиболее часто встречался юношеский полиартрит – 47,5% (57), пауциарткулярный юношеский артрит – 25,8% (31), юношеский анкилозирующий спондилоартрит – 10,8% (13), ювенильный ревматоидный артрит – 7,5% (9), ювенильный артрит с системным началом – 6,7% (8) и 2 пациента с ювенильной системной склеродермией (1,7%).

В рамках терапии основного заболевания пациенты в подавляющем большинстве случаев (78,3%) получали препараты иФНО- α : этанерцепт (67 человек), адалимумаб (25 человек), голимумаб (2 человека) в монорежиме или в сочетании с метотрексатом, в остальных случаях пациенты получали препараты ингибитора интерлейкина-6 – тоцилизумаб, саримумаб, ингибиторы янус-киназ – упацитиниб, тофацитиниб, сульфасалазин, метотрексат в монорежиме. Также были пациенты, получающие НПВС, которым планировалось назначение ГИБП.

Во время Визита 2 результат пробы с АТР был оценен как положительный у 1/120 (0,8%) пациентов. Размер папулы составил 13,0 мм. При расчете специфичности использовались полученные данные: истинно отрицательные результаты пробы – 119, положительные результаты пробы – 1. Специфичность = $119 / (119 + 1)$. Таким образом, специфичность пробы с АТР составляет 0,99 (табл.).

- **Рисунок.** Дизайн исследования
- **Figure.** Study design



- **Таблица.** Результаты иммунологических проб и IGRA-тестов
- **Table.** Results of immunological tests and IGRA tests

Метод	АТ (р. Манту)	АТР (Диаскинтест)	Т-СПОТ.ТБ	TB-Feron IGRA	QuantiFERON-TB GIT
Положительный результат (абс/%)	55/46,6	1/0,8	2/1,7	1/0,8	1/0,8
Сомнительный (пограничный) результат (абс/%)	9/7,6	0	7/5,8	0	0
Отрицательный результат (абс/%)	54/45,8	119/99,2	111/92,5	119/98,2	119/99,2
Специфичность (TNR)	0,49	0,99	0,98	0,99	0,99

Проба Манту не проводилась по медицинским показаниям 2 пациентам. Результат пробы Манту с 2 ТЕ был оценен как положительный у 55/118 (46,6%) пациентов, отрицательный – у 54/118 (45,8%) пациентов. Средний размер папулы составил 10,3 (95% ДИ [5,4–17,6]) мм. Им был выставлен диагноз «Латентная туберкулезная инфекция» и рекомендовано дообследование у фтизиатра.

При расчете специфичности использовались полученные данные: истинно отрицательные результаты пробы – 54, положительные результаты пробы – 55. Специфичность = 54 / (54 + 55). Таким образом, специфичность пробы Манту с 2 ТЕ составляет 0,49.

Результат теста Т-СПОТ.ТБ был положительный у 2/120 (1,7%) пациентов, отрицательный – у 111/120 (92,5%) пациентов. У 7 пациентов был получен пограничный результат. Специфичность была рассчитана аналогичным образом: истинно отрицательные результаты пробы – 111, положительные результаты пробы – 2. Специфичность = 111 / (111 + 2), что составляет 0,98.

Тест TB-Feron IGRA был положительный у 1/120 (0,8%) пациентов, отрицательный – у 119/120 (98,2%) пациентов. Специфичность была рассчитана аналогичным образом: истинно отрицательные результаты пробы – 119, ложноположительные результаты пробы – 1. Специфичность = 119 / (119 + 1), что составляет 0,99.

Проба QuantiFERON-TB GIT была положительной у 1/120 (0,8%) пациентов, отрицательной – у 119/120 (98,2%) пациентов. Специфичность была рассчитана аналогичным образом: истинно отрицательные результаты пробы – 119, ложноположительные

результаты пробы – 1. Специфичность = 119 / (119 + 1), что составляет 0,99.

При оценке безопасности было отмечено, что в течение 28 дней после проведения пробы Манту с 2 ТЕ пробы с АТР, а также IGRA-тестов – TB-Feron IGRA, Т-СПОТ.ТБ и QuantiFERON-TB GIT ни у кого из 120 пациентов не было зафиксировано нежелательных явлений.

Необходимо отметить, что, учитывая высокую чувствительность и специфичность IGRA-тестов и проб с АТР, дети с наличием сомнительных (пограничных) результатов этих тестов и проб должны быть отнесены в группу детей, подлежащих обязательному обследованию у профильных специалистов фтизиатров, т. к. в таких случаях нельзя исключить более раннее реагирование этого теста на наличие инфекционного возбудителя в латентном состоянии в организме ребенка.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема возникновения активного туберкулеза у ревматологических больных актуальна для России. Взаимное влияние различных по этиологии заболеваний, когда лечение одного провоцирует активность другого, необходимо изучать в период разработки и внедрения новых инновационных подходов к лечению. По мнению многих авторов, применение больших доз кортикостероидов и особенно иФНО-α провоцирует развитие активного туберкулеза [8–10].

По данным регистров разных стран, риск развития туберкулеза повышается на фоне терапии иФНО-α в десятки раз [8, 11]. В противомикробном

иммунитете ФНО- α играет важную роль как ключевой медиатор гранулематозного воспаления: путем индукции апоптоза инфицированных клеток он обеспечивает контроль туберкулезной инфекции в организме человека [4, 12, 13]. Ряд авторов в своих работах приводят данные о том, что на фоне нарастающего применения инфликсимаба у больных РА частота активной туберкулезной инфекции увеличилась в 4 раза. По данным испанского регистра BIOBADASER, частота активного туберкулеза у больных РА на фоне лечения иФНО- α возросла в 6,2 раза. В британском регистре биологических препаратов представлены данные о диагностике активной туберкулезной инфекции у 40 больных, получавших иФНО- α . В результате 3-летнего проспективного исследования, выполненного во Франции (RATIO), выявлено 69 новых случаев туберкулеза у больных РЗ, получавших иФНО- α . Кроме приема препарата, другими факторами риска развития туберкулеза были возраст, первый год лечения иФНО- α и проживание в эндемичном регионе. Анализ базы данных AERS (Adverse Effects Report System) американской комиссии по надзору за пищевыми продуктами и лекарствами (Food & Drug Administration – FDA) показал, что на фоне активного внедрения интерферонов в лечение больных РА частота туберкулеза среди них увеличилась в 4 раза. В рандомизированных клинических исследованиях ингибиторов ФНО- α , проведенных в НИИ ревматологии, из 3 280 пролеченных больных у 27 выявлен туберкулез, из них 14 получали инфликсимаб, а 13 – адалимумаб. Считается, что на ранних этапах лечения иФНО- α происходит реактивация латентного туберкулезного процесса, а в более поздние сроки – дальнейшее прогрессирование туберкулезного процесса, что может создавать трудности в лечении туберкулеза из-за быстрого прогрессирования заболевания, развития генерализованных, распространенных и деструктивных форм. Все это демонстрирует необходимость обследования пациентов, которым планируется лечение биологическими препаратами, для исключения латентной туберкулезной инфекции [13–15].

Согласно международным рекомендациям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology – Европейский альянс ассоциации ревматологов) по скринингу и профилактике хронических и оппортунистических инфекций у взрослых с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями 2022 г., скрининг на латентный туберкулез должен проводиться в соответствии с национальными и/или международными рекомендациями и обычно включает рентгенографию грудной клетки и анализ высвобождения гамма-интерферона вместо кожной туберкулиновой пробы, если таковая имеется [16].

Ревматологами и фтизиатрами разрабатываются мероприятия по выявлению, диагностике и профилактике туберкулеза при планировании и проведении терапии ГИБП у больных ревматическими заболеваниями [17]. Пациенты нуждаются не только в соответствующем скрининге перед началом лечения, но и в регулярном дальнейшем обследовании. Всем детям,

получающим ГИБП, должны проводиться туберкулиновые пробы один раз в 6 мес. и перед началом биологической терапии. В течение века во всем мире для диагностики туберкулеза и выявления скрытой туберкулезной инфекции используется туберкулин по методике Пирке (1907), Манту (1912). Основным недостатком туберкулиновой пробы является большое число ложноположительных реакций в связи с перекрестными реакциями антигенов туберкулина, которые содержатся во многих видах микобактерий и в штаммах бациллы Кальметта – Герена (BCG). В метаанализе 14 зарубежных исследований совокупная чувствительность туберкулиновой пробы составила 71% [17]. Большой обзор зарубежной литературы с метаанализом, проведенный М. Rangaka et al., указывает, что положительная реакция на туберкулин обладает низкой прогностической значимостью для оценки риска развития туберкулеза (чувствительность кожной пробы с туберкулином составила 77,18 (66,44–85,25), а специфичность – 93,31 (95% ДИ 90,22–95,48) [18]. Также перуанскими учеными доказано, что 70,6% больных РА по сравнению с 26% в контрольной (здоровые люди) группе ($p < 0,01$) имели отрицательную реакцию на туберкулиновую пробу [19].

Низкая специфичность туберкулиновой кожной пробы существенно ограничивает возможности метода при широком использовании вакцинации БЦЖ и при большом резервуаре туберкулезной инфекции, т. е. для большинства стран с повышенной заболеваемостью туберкулезом [20]. Открытие антигенов, специфичных для *Mycobacterium tuberculosis* и отсутствующих в *Mycobacterium bovis* BCG и большинстве видов микобактерий, привело к разработке тестов *in vitro*, основанных на измерении продукции гамма-интерферона (ИНФ- γ) (Interferon – Gamma Release Assays или IGRA), в ответ на стимуляцию этими антигенами. Гены, кодирующие эти белки, находятся в регионе RDI (region of difference) генома, отсутствующего в геноме *Mycobacterium bovis* BCG и большинстве нетуберкулезных микобактерий. Эти тесты показали высокую чувствительность и почти абсолютную специфичность. На настоящий момент в России доступны следующие IGRA-тесты:

- T-SPOT.TB (Оксфорд Иммунотек, Великобритания) – основой является методика Elispot (измерение количества моноклеарных клеток периферической крови, продуцирующих интерферон γ), в России T-SPOT.TB (Т-СПОТ.ТБ) зарегистрирован в 2012 г. и разрешен к применению федеральными клиническими рекомендациями МЗ РФ и Российского общества фтизиатров по выявлению и диагностике туберкулеза у детей [21–23].

- QuantiFERON – GIT (QFT-GIT – QIAGEN, Германия) – твердофазный иммуносорбентный анализ для измерения антигенспецифичной продукции интерферона циркулирующими Т-клетками цельной крови. QFT-GIT разрешен к реализации FDA с 2007 г., в РФ тест перерегистрирован в 2019 г. [21, 22].

- TB Feron IGRA (производитель SD BIOSENSOR, Корея) – зарегистрирован в РФ в августе 2021 г. [24].

В 2009 г. в России был зарегистрирован диагностический препарат – аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР, Диаскинтест), представляющий собой рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, продуцируемый *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT. Российский кожный тест с препаратом АТР является аналогом тестов на выявление гамма-интерферона (IGRA-тест). Для проведения кожной пробы не требуется специального лабораторного оборудования. Российский тест показал высокую чувствительность (более 95%) при сплошном исследовании больных, выявленных в Москве в 2012–2014 гг. [25, 26], а также в других регионах страны: в Новосибирской [27], Рязанской областях [28], Санкт-Петербурге [29].

В России проба с АТР широко применяется для скрининга на туберкулез у детей и подростков в России и странах СНГ с 2009 г. согласно нормативным документам³ [30, 31]. С момента регистрации было проведено более 100 млн проб.

Использование пробы с АТР в качестве метода скрининга по результатам исследований позволило существенно повысить выявляемость туберкулеза в учреждениях первичной медико-санитарной помощи (у школьников 8–17 лет превышает аналогичную при использовании пробы Манту в 37 раз [32]).

Также для изучения специфичности пробы с АТР в 2015–2016 гг. проведено исследование пациентов в субъекте Российской Федерации с низкой заболеваемостью туберкулезом (г. Москва) у лиц с низким риском развития туберкулезной инфекции (входят в окружение беременных) (n = 7249). Положительные или сомнительные результаты пробы с АТР у лиц, находящихся в окружении беременных, в 2015 г. были обнаружены у 0,3% (95% ДИ 0,2–0,6%), в 2016 г. – у 1,0% (95% ДИ 0,7–1,4%) обследованных (p < 0,05). Больных туберкулезом в указанной группе не было выявлено. Таким образом, специфичность пробы составила 99,0–99,7% [33].

По данным исследования И.А. Васильевой и соавт., специфичность пробы с АТР составила 97% (95% ДИ: 92–99%) [34]. По данным В.А. Аксеновой и соавт., установлена 100%-ная валидность отрицательного результата пробы с АТР для исключения активного ТБ у детей, не относящихся к группе риска по ТБ, на территориях с благополучной эпидемической ситуацией по заболеванию [20].

По данным российских исследователей, на этапе скрининга туберкулеза проба с Диаскинтестом оказалась положительной лишь у 36,4% больных РЗ с положительной пробой Манту. Получение отрицательных результатов при пробе с АТР позволило воздержаться от превентивной противотуберкулезной терапии при лечении ГИБП более чем у 80% больных (при условии регулярного повторения пробы с АТР каждые 6 мес.) [4, 5, 20].

Данные метаанализа, проведенного международными экспертами, продемонстрировали, что

чувствительность пробы с АТР (Диаскинтест) составила 91,18% (95% ДИ 81,72–95,98) против 88,24% (95% ДИ 78,20–94,01) для туберкулиновой пробы 5 мм; 89,66 (95% ДИ 78,83–95,28) – для QuantiFERON и 90,91% (95% ДИ 79,95–96,16) – для T-SPOT.TB [35]. По данным исследователей, чувствительность TB-Feron ELISA составляет 85,4–90,0% [36, 37].

По результатам проведенной ВОЗ оценки в 2022 г., новые кожные тесты на основе антигенов *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) признаны точными, приемлемыми, выполнимыми и экономически эффективными, в т. ч. у детей и лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Новые кожные тесты выделены в новую группу принципиально нового класса кожных проб для раннего выявления туберкулезной инфекции – TBST (Mycobacterium tuberculosis antigen-based skin tests)⁴ [38].

Поиск и оценка диагностической значимости новых тестов для выявления латентной туберкулезной инфекции особенно необходимы для пациентов, которым невозможно провести кожные туберкулиновые тесты: наличие у пациента активного увеита, дерматологического заболевания, а также отказ родителей от постановки кожных туберкулиновых проб.

Таким образом, проведенное сравнительное исследование по изучению специфичности и безопасности иммунологических проб (проба с АТР, проба Манту с 2 ТЕ, TB-Feron IGRA, T-СПОТ.ТБ, QuantiFERON-TB GIT) может использоваться для интерпретации методов иммунодиагностики, результаты которых нужно учитывать для своевременной профилактики развития активного туберкулеза у детей, получающих иммуносупрессивную терапию.

Выводы

При оценке результатов исследования установлено, что положительный результат пробы с АТР был зарегистрирован у 0,8% исследуемых, пробы Манту – у 46,6% пациентов, T-СПОТ.ТБ – у 1,7%, TB-Feron IGRA и QuantiFERON-TB GIT – по 0,8% положительных результатов.

Таким образом, проба Манту с 2 ТЕ имеет низкую специфичность (0,49), а проба с АТР (0,99), TB-Feron IGRA (0,99), T-СПОТ.ТБ (0,98) и QuantiFERON-TB GIT (0,99) обладают высокой специфичностью и безопасны в качестве тестов для выявления активного туберкулеза у детей с ювенильным идиопатическим артритом.

Также следует отметить высокую безопасность проб с АТР, IGRA-тестов – TB-Feron IGRA, T-СПОТ.ТБ и QuantiFERON-TB GIT, т. к. ни у одного из участников исследования в течение 28 дней не было зафиксировано нежелательных явлений.



Поступила / Received 15.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 30.01.2024
Принята в печать / Accepted 09.02.2024

³ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2017 г. №124н. Режим доступа: <https://base.garant.ru/71688450/>.

⁴ World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240058347>.

Список литературы / References

- Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L, Fuhlbrigge RC, Mellins ED. *Textbook of pediatric rheumatology*. 8th ed. Elsevier; 2021. 768 p. Available at: https://www.amazon.com/Textbook-Pediatric-Rheumatology-Petty-FRCPC-dp-0323636527/dp/0323636527/ref=dp_ob_title_bk
- Баранов АА, Алексеева ЕИ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Денисова РВ, Чистякова ЕГ и др. Биологическая терапия в педиатрической ревматологии. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;(1):5–16. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskaya-terapiya-v-pediatricheskoy-revmatologii>.
Baranov AA, Alekseyeva YE, Valiyeva SI, Bzarova TM, Denisova RV, Chistyakova YeG et al. Biologic therapy in pediatric rheumatology. *Current Pediatrics*. 2011;(1):5–16. (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskaya-terapiya-v-pediatricheskoy-revmatologii>.
- Баранов АА, Алексеева ЕИ (ред.). *Детская ревматология. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров*. М.: Педиатр; 2013. 120 с. Режим доступа: https://medorgconsult.ucoz.com/Documents/RA/Standart/Uv_artrit_blok_29-01-2013.pdf.
- Борисов СЕ, Лукина ГВ, Слогодкая ЛВ. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;(8(6)):42–50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/oeeynf>.
Borisov SE, Lukina GV, Slogotskaya LV. Tuberculosis infection screening and monitoring in rheumatic patients receiving gene engineering biologics. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;(8(6)):42–50. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/oeeynf>.
- Санталова ГВ, Бородулина ЕА, Кудлай ДА, Бадаева ДС, Бородулин БЕ, Гасилина ЕС. Ревматические заболевания и туберкулезная инфекция у детей и взрослых. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;(9(2)):50–55. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-2-50-55>.
Santalova GV, Borodulina EA, Kudlay DA, Badaeva DS, Borodulin BE, Gasilina ES. Rheumatic diseases and tuberculosis infection in children and adults. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;(9(2)):50–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-2-50-55>.
- Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Semikina EL, Isaeva KB, Lisitsyn AO et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2011;30(9):1163–1172. <https://doi.org/10.1007/s10067-011-1720-7>.
- Shovkun LA, Aksenova VA, Kudlay DA, Sarychev AM. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Eur Respir J*. 2018;52(S62):PA2733. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA2733>.
- Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):522–528. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.118935>.
- Marie I, Hachulla E, Chérin P, Hellot MF, Herson S, Levesque H, Hatron PY. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2005;53(2):155–165. <https://doi.org/10.1002/art.21083>.
- Parra Ruiz J, Ortego Centeno N, Raya Alvarez E. Development of tuberculosis in a patient treated with infliximab who had received prophylactic therapy with isoniazid. *J Rheumatol*. 2003;30(7):1657–1658. Available at: <https://www.jrheum.org/content/30/7/1657>.
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):762–784. <https://doi.org/10.1002/art.23721>.
- Насонов ЕЛ, Козлов РС, Якушин СБ. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден – значит вооружен. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2006;8(4):1–11. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2006/4/cmasc-2006-t08-n4-p314/cmasc-2006-t08-n4-p314.pdf>.
Nasonov EL, Kozlov RS, Yakushin SB. Infectious complications of the Anti-TNF Therapy: "Praemonitus, Praemonitus". *Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Khimioterapija*. 2006;8(4):1–11. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2006/4/cmasc-2006-t08-n4-p314/cmasc-2006-t08-n4-p314.pdf>.
- Тещенков АВ, Шумилов ПВ, Мякишева ТВ, Авдеева ТГ. Возникновение и течение латентной туберкулезной инфекции у детей с ревматоидным артритом. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2016;15(4):64–71. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozniknovenie-i-techenie-latentnoy-tuberkuleznoj-infektsii-u-detey-s-revmatoidnym-artritom>.
Teshchenkov AV, Shumilov PV, Myakisheva TV, Avdeeva TG. Mycobacterium tuberculosis infection as a predictor of the development, course and effectiveness of treatment of rheumatoid arthritis in children. *Vestnik of Smolensk State Medical Academy*. 2016;15(4):64–71. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozniknovenie-i-techenie-latentnoy-tuberkuleznoj-infektsii-u-detey-s-revmatoidnym-artritom>.
- Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor [alpha] (TNF[alpha]) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(4):2–14. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.044941>.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345(15):1098–1104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011110>.
- Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, Zhao SS, Courvoisier DS, Arnaud L et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(6):742–753. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223335>.
- Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007;146(5):340–354. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00006>.
- Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J et al. Predictive value of interferon-γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(1):45–55. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70210-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70210-9).
- Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1884–1894. <https://doi.org/10.1002/art.24632>.
- Аксенова ВА, Васильева ИА, Клевно НИ, Казаков АВ, Докторовая НП. Валидность отрицательного результата кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для исключения активного туберкулеза у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2022;101(4):43–49. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-43-49>.
Aksenova VA, Vasilyeva IA, Klevno NI, Kazakov AV, Doktorova NP. Validity of a negative skin test result with recombinant tuberculosis allergen in order to exclude the active tuberculosis in children. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2022;101(4):43–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-43-49>.
- Русских ОЕ, Кудлай ДА. Место ИГРА-тестов (тесты на определение интерферона гамма) в диагностике туберкулезной инфекции. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2020;99(6):231–235. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-231-235>.
Russkikh OE, Kudlay DA. Place of IGRA tests (tests for interferon-gamma determination) in tuberculosis infection diagnosis. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2020;99(6):231–235. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-231-235>.
- Литвинов ВИ, Ванеева ТВ, Куликовская НВ. Определение интерферона-гамма в тест-системах ИГРА – значение в диагностике туберкулеза, в том числе у иммунокомпрометированных лиц. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2016;(5):36–47. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/qarqpw>.
Litvinov VI, Vaneeva TV, Kulikovskaya NV. Determination of interferon-gamma in IGRA test systems is important in the diagnosis of tuberculosis, including in immunocompromised individuals. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2016;(5):36–47. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/qarqpw>.
- Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Довгалик ИФ, Долженко ЕН, Клевно НИ, Корнева НВ и др. *Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей: клинические рекомендации*. М.; 2016. 44 с. Режим доступа: https://roftb.ru/netcat_files/doks2017/kl_1.pdf.
- Jung J, Jhun BW, Jeong M, Yoon SJ, Huh HJ, Jung CW et al. Is the New Interferon-Gamma Releasing Assay Beneficial for the Diagnosis of Latent and Active *Mycobacterium tuberculosis* Infections in Tertiary Care Setting? *J Clin Med*. 2021;10(7):1376. <https://doi.org/10.3390/jcm10071376>.
- Слогодкая ЛВ, Сенчихина ОЮ, Богородская ЕМ. Чувствительность теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, содержащим белок CFP10-ESAT6, у впервые выявленных больных туберкулезом детей и подростков в городе Москве. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2013;(1):37–44. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/volqrf>.
Slogotskaya LV, Sentchichina OYu, Bogorodskaya EM. Sensitivity of the test with the tuberculosis allergen, containing recombinant protein ESAT6-CFP10, in new cases of tuberculosis in children and adolescents in Moscow. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2013;(1):37–44. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/volqrf>.
- Слогодкая ЛВ, Сенчихина ОЮ, Никитина ГВ, Богородская ЕМ. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. *Педиатрическая фармакология*. 2015;(1):99–103. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/477>.

- Slogotskaya LV, Senchikhina OY, Nikitina GV, Bogorodskaya EM. Effectiveness of tuberculous recombinant allergen skin tests for detecting tuberculosis in children and adolescents of Moscow in 2013. *Pediatric Pharmacology*. 2015;12(1):99–103. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/477>.
27. Поддубная ЛВ, Шилова ЕП, Степченко ИМ, Кононенко ВГ. Эпидемиологические факторы и иммунологические пробы в формировании групп риска по заболеванию туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(5):153–154. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/466>.
Poddubnaya LV, Shilova EP, Stepchenko IM, Kononenko VG. Epidemiological factors and immunological tests when forming tuberculosis risk groups. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(5):153–154. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/466>.
 28. Долженко ЕН, Шейкин ЕГ, Серегина ИВ. Диагностические возможности аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей подросткового возраста в Рязанской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(6):56–57. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/539>.
Dolzhenko EN, Sheikin EG, SerEGINA IV. Diagnostic capabilities of the tuberculous recombinant allergen in the screening diagnosis of tuberculosis infection in adolescent children in the Ryazan region. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(6):56–57. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/539>.
 29. Старшинова АА, Корнева НВ, Ананьев СМ, Довгальчук ИФ, Ильина НИ, Плахтиенко МВ и др. Сравнение диагностической значимости иммунологических тестов (Т-SPOT.TB и пробы Манту с 2 ТЕ) в диагностике латентной туберкулезной инфекции у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(7):133–134. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/745>.
Starshinova AA, Korneva NV, Ananyev SM, Dovgalyuk IF, Ilyina NI, Plakhtienko MV et al. Comparison of diagnostic value of immunological testing (T-SPOT.TB and Mantoux test with 2 TU) in the diagnostics of latent tuberculosis infection in children with allergy in the medical history. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(7):133–134. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/745>.
 30. Аксенова ВА, Клевно НИ, Барышникова ЛА, Кудлай ДА, Николенко НЮ, Курилла АА. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена – Диоскинтест®. М.: Первый МГМУ имени И.М. Сеченова; 2011. 12 с. Режим доступа: <https://pandia.ru/text/78/004/70379.php>.
 31. Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Бармина НА, Баронова ОД, Васильева ИА, Довгальчук ИФ и др. *Туберкулез у детей: клинические рекомендации*. М.; 2020. 60 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/507_1.
 32. Аксенова ВА, Моисеева НН, Клевно НИ, Одинец ВС, Баронова ОД. Эффективность различных скрининговых методов раннего выявления туберкулеза у детей и подростков. *Вопросы практической педиатрии*. 2016;11(4):9–17. <http://doi.org/10.20953/1817-7646-2016-4-9-17>.
Aksenova VA, Moiseeva NN, Klevno NI, Odinets VS, Baranova OD. The effectiveness of various screening methods for early detection of tuberculosis in children and adolescents. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2016;11(4):9–17. (In Russ.) <http://doi.org/10.20953/1817-7646-2016-4-9-17>.
 33. Богородская ЕМ, Слогоцкая ЛВ, Белиловский ЕМ, Рощупкина ОМ. Латентная туберкулезная инфекция в группах риска у взрослого населения города Москвы, 2012–2016 гг. *Туберкулез и социально значимые болезни*. 2017;(2):10–15. Режим доступа: http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/002_tub0217.pdf.
Bogorodskaya EM, Slogotskaya LV, Belilovskiy EM, Roshchupkina OM. Latent tuberculosis infection in the adult risk groups in Moscow city, 2012–2016. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2017;(2):10–15. (In Russ.) Available at: http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/002_tub0217.pdf.
 34. Vasilyeva IA, Aksenova VA, Kazakov AV, Kiseleva YY, Maryandyshev AO, Dolzhenko EN et al. Evaluation of the specificity of an intradermal test with recombinant tuberculosis allergen in Bacillus Calmette-Guérin-vaccinated healthy volunteers. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1042461. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1042461>.
 35. Krutikov M, Faust L, Nikolayevskiy V, Hamada Y, Gupta RK, Cirillo D et al. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon-γ release assays: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(2):250–264. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00261-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00261-9).
 36. Yoo IY, Lee J, Choi AR, Jun YH, Lee HY, Kang JY, Park YJ. Comparative Evaluation of Standard E TB-Feron ELISA and QuantiFERON-TB Gold Plus Assays in Patients with Tuberculosis and Healthcare Workers. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(9):1659. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091659>.
 37. Kobashi Y. Current status and future landscape of diagnosing tuberculosis infection. *Respir Investig*. 2023;61(5):563–578. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2023.04.010>.
 38. Русских ОЕ, Савинцева ЕВ, Кудлай ДА, Докторова НР, Сысов ПГ. Кожный тест на основе антигенов *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) для выявления туберкулезной инфекции в мировой практике. *Пульмонология*. 2023;33(4):559–567. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-4-559-567>.
Russkikh OE, Savintseva EV, Kudlay DA, Doktorova NP, Sysoev PG. Skin test based on *Mycobacterium tuberculosis* antigens (ESAT-6 and CFP-10) for the detection of tuberculosis infection in world practice. *Pulmonologiya*. 2023;33(4):559–567. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-4-559-567>.

Вклад авторов: Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors: All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Аксенова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая Научным детско-подростковым отделом, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5358-9662>; v.a.aksenova@mail.ru

Дементьева Елена Константиновна, младший научный сотрудник Научного детско-подросткового отдела, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0002-5963-5305>; edementyeva@krug-shar.ru

Казakov Алексей Владимирович, д.м.н., старший научный сотрудник Научного детско-подросткового отдела, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; врач-фтизиатр консультативного отделения, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; профессор кафедры фтизиатрии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2367-545X>; alexeykazakov1982@yandex.ru

Клевно Надежда Ивановна, д.м.н., ведущий научный сотрудник Научного детско-подросткового отдела, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; профессор кафедры фтизиатрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0973-3289>; n.i.klevno@mail.ru

Сновская Марина Андреевна, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-5263-6743>; snovskaya@nczd.ru

Жужула Анастасия Андреевна, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-6292-7229>; zhuzhula.aa@nczd.ru

Алабева Наталья Михайловна, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9365-9143>; aliabeva.nm@nczd.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры фармакологии Института фармации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; профессор кафедры фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71, Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; Scopus Author ID: 57201653374; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; SPIN-code: 4129-7880; D624254@gmail.com

Information about the authors:

Valentina A. Aksenova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Child and Adolescent Department, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; Professor of the M.I. Perelman Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5358-9662>; v.a.aksenova@mail.ru

Elena K. Dementyeva, Junior Researcher of the Scientific Child and Adolescent Department, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5963-5305>; edementyeva@krug-shar.ru

Alexey V. Kazakov, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Scientific Child and Adolescent Department, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; Professor of the M.I. Perelman Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; Phthisiologist of the Advisory Department, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia; Professor of the Department of Phthisiology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2367-545X>; alexeykazakov1982@yandex.ru

Nadezhda I. Klevno, Dr. Sci. (Med.), Leading researcher of the Scientific Child and Adolescent Department, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; Professor of the M.I. Perelman Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; Professor of the Department of Phthisiology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0973-3289>; n.i.klevno@mail.ru

Marina A. Snovskaya, Leading Researcher at the Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5263-6743>; snovskaya@nczd.ru

Anastasia A. Zhuzhula, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics at the Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6292-7229>; zhuzhula.aa@nczd.ru

Natalia M. Alyabieva, Leading Researcher at the Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9365-9143>; aliabeva.nm@nczd.ru

Dmitry A. Kudlay, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology at the Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; Professor of the Department of Pharmacognosy and Industrial Pharmacy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher at the Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology No. 71, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Scopus Author ID: 57201653374; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; D624254@gmail.com