

# COMPARATIVE ANALYSIS OF IMMUNOLOGICAL DIAGNOSTIC TESTS IN CHILDREN LIVING IN HOUSEHOLD TUBERCULOSIS FOCI

D.N.Adjablaeva<sup>1</sup> 

1. Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan.

OPEN ACCESS

IJSP

**Correspondence**

Adjablaeva Dinara Namazovna  
Samarkand State Medical  
University, Samarkand,  
Uzbekistan.

e-mail: [dinarasammi@mail.ru](mailto:dinarasammi@mail.ru)

Received: 04 January 2025  
Revised: 16 January 2025  
Accepted: 24 January 2025  
Published: 27 January 2025

Funding source for publication:  
Andijan state medical institute and  
I-EDU GROUP LLC.

**Publisher's Note:** IJSP stays  
neutral with regard to jurisdictional  
claims in published maps and  
institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the  
authors. Licensee IJSP, Andijan,  
Uzbekistan. This article is an open  
access article distributed under  
the terms and conditions of the  
Creative Commons Attribution  
(CC BY-NC-ND) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Abstract.**

To evaluate and compare the results of immunological diagnostic tests in children living in family tuberculosis hotspots based on data from the Samarkand region. Materials and methods: The study was conducted from 2021 to 2024. It included 670 children aged 4 to 12 years who had received the BCG vaccine and had a positive Mantoux test with 2 TU of PPD-L tuberculin. All children underwent testing with the Diaskintest preparation as well as the Quantiferon test. Results: Based on the comprehensive examination results, children were divided into the following groups: Group I - 273 healthy children (40.7%); Group II - 120 (17.9%) patients with latent tuberculosis infection (LTI); Group III - 277 children with active pulmonary tuberculosis (41.4%). Discussion: The sensitivity results to PPD-L tuberculin with 2 TU do not provide sufficiently reliable information for differentiating between patients with LTI and active forms of tuberculosis in children. The high results of the Mantu test in the cohort of healthy children (23.8%) are noteworthy, while the average results of the tuberculin test with 2 TB were recorded in 53.4% of cases in the group of children with active forms of tuberculosis, as well as in 52.5% of the LTI cohort of children. One in five children with a difference in the positive results of the ATR test with a simultaneous negative result of the QFT test were classified as frequently and long-term ill children and suffered from ENT pathology. More than half of these children had a history of allergic pathology (54.5%) and metabolic disorders in the form of overweight and obesity (63.6%). Conclusions: in cases where the results of the ATP test are interpreted as false positive, it is necessary to use alternative methods - IGRA tests (Quantiferon).

**Key words:** children, tuberculosis infection focus, latent tuberculosis infection, active tuberculosis, Mantu test, Diaskintest.

**Введение.** Понятие латентной туберкулезной инфекции стало чаще фигурировать в работах иностранных авторов в последние десятилетия XX века, когда в мире началась регистрация ВИЧ-инфицированных лиц [3,6]. Латентная туберкулезная инфекция это состояние стойкого иммунного ответа на антигены микобактерий туберкулеза при отсутствии клинических (без упоминания о рентгенологических проявлениях) признаков активной формы заболевания [6,7]. Согласно ВОЗ ЛТИ – «состояние, при котором имеет место носительство МБТ в организме человека, но которое контролируется иммунной системой организма [9]. Появление чувствительности к внутрикожному введению туберкулина возникает в среднем в течение 3–4 нед после инфицирования микобактерией туберкулеза [2,3]. Положительный ответ связан с накоплением в коже нейтрофилов, макрофагов, CD4+ и CD8+ Т-клеток, которые направляют в зону введения аллергена туберкулезного такие цитокины как интерферон ИНФ-γ, факторы некроза опухоли ФНО-α, ФНО-β и др. Однако в составе туберкулина имеется более 200 антигенов, чем и обусловлена низкая специфичность пробы Манту. Многими учеными доказано, что положительный тест Манту возникает при поствакцинальной аллергии, и при инфицировании нетуберкулезными микобактериями [4,5]. Идентификация белков ESAT-6 и CFP-10, кодируемых в локусе RD1 генома микобактерий туберкулеза дало возможность выявлять у больных инфекционную аллергию, возникающую при наличии активации латентно текущего процесса. В 2009 г. в Российской Федерации несколько лет назад синтезирован препарат «ДИАСКИНТЕСТ®», который является единым рекомбинантным белком CFP10/ESAT6 в диагностической дозе 0,2 мкг в 0,1 мл., обладающий высокой чувствительностью (82,4–96,2 %) и специфичностью (84,4 %). [4,7]. Основным преимуществом диаскинтеста является возможность дифференциальной диагно-

стики туберкулеза и поствакцинальных реакций [2]. Вирулентность возбудителя туберкулеза связана с локусом RD1. Этот локус содержат все вирулентные микобактерии туберкулеза, в нем осуществляется секреция белков ESAT6 и CFP10, которая коррелирует с размножением вирулентных микобактерий туберкулеза в организме человека. Также возможна ложноположительная реакция на диаскинтест, что объясняется специфичностью белков ESAT-6 и CFP-10В для более чем 40 видов микобактерий. [1,9]. Сегодня в 85 странах мира (Германия, Япония, Китай, США и др.) применяются лабораторные методы, идентифицирующие наличие интерферона- $\gamma$  синтезированного Т-лимфоцитами цельной крови в ответ на антигенную стимуляцию. Это так называемые IGRA — Interferon Gamma Release Assays тесты. Модификация QuantiFERON (QuantiFERON-TB Gold In Tube) разработана фирмой Cellestis, Австралия) [10]. Исследователи отмечают необходимость применения методов IGRA для верификации туберкулеза среди контактных лиц, беременных женщин, работников противотуберкулезных учреждений, а также при наличии трудностей при постановке диагноза активного туберкулеза [8].

**Цель:** оценить и сравнить результаты иммунологических диагностических проб у детей, проживающих в очагах семейного туберкулеза по материалам Самаркандской области.

**Материалы и методы:** исследование проведено с 2021 по 2024 гг. на базе Самаркандского центра фтизиатрии и пульмонологии, городского противотуберкулезного диспансера г. Самарканда. Проведено ретроспективно-проспективное когортное исследование согласно международному стандарту STROBE. В исследование вошли 670 детей, которые были обследованы клинически, рентгенологически, лабораторно. Все дети были в возрасте от 4 до 12 лет, получившие вакцину BCG, у которых зарегистрирована положительная проба Манту с 2 ТЕ туберкулина ППД-Л. Критериями исключения детей из исследования явилось отсутствие вакцинации BCG, а также верифицированный первичный или вторичный иммунодефицит. У всех детей проведенная проба с 2 ТЕ туберкулина PPD-L дала положительный результат. Всем детям проведены пробы с препаратом Диаскинтест, а также и тестом QuantiFERON, а детям, которые положительно реагировали на вышеуказанные тесты проведена МСКТ органов грудной клетки.

Проба с туберкулином PPD-L с 2 ТЕ проводилась с применением туберкулина в стандартном разведении, выпущенного в ампулах. Результаты оценивались спустя 72 часа.

Иммунологические тесты выполнялись одновременно на обоих предплечьях рук, внутрикожно, при помощи специализированных туберкулиновых или стандартных шприцов (емкостью 1 мл). Пробу с Диаскинтестом проводили в область средней трети левого предплечья в дозировке 0,2 мкг в 0,1 мл раствора, а проба Манту с туберкулином PPD-L в стандартном разведении в дозировке 2 ТЕ в 0,1 мл раствора производилась в аналогичный участок кожи правого предплечья.

Препарат QuantiFERON® Gold применен для определения способности клеток цельной крови пациента, предварительно подвергшихся гепаринизации, с латентной или активной туберкулезной инфекцией, к высвобождению гамма интерферон после стимулирования их рекомбинантными белками ESAT-6, CFP-10.

Обследованные респонденты по гендерному признаку и возрасту распределялись следующим образом (таблица 1.): доля мальчиков и девочек достоверно не отличается друг от друга и доля их примерно равна. В то же время установлено, что преобладают дети в возрастной группе 4-6 лет (дошкольный возраст) – 204 ребенка (30,4%), а также 7-9 лет (младший школьный возраст) – 292 (43,6%).

**Таблица 1. Распределение обследованных по возрасту и гендерному признаку**

Пол Возраст	0-2 года		4-6 лет		7-9 лет		10-12 лет		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Мальчики	12	3,6	119	35,7	140	42,1	62	18,6	333	49,7
Девочки	30	8,9	85	25,2	152	45,1	70	20,8	337	50,3
Всего	42	6,3	204	30,4	292	43,6	132	19,7	670	100,0

В силу некоторых ограничений при проведении массового скрининга туберкулинодиагностикой среди детского населения, обследуемые нами дети были выяв-

лены либо по контакту с больным активной формой туберкулеза, либо при обращении с жалобами (табл. 2.).

**Таблица 2. Методы выявления латентного или активного туберкулеза среди обследованных**

Методика выявления	n	%
При обследовании по поводу контакта	575	85,8
При обращении с жалобами	95	14,2
<b>Всего</b>	<b>670</b>	<b>100</b>

Согласно таблице 2 поводом для направления ребенка к фтизиатру в большинстве случаев являлось проживание в очаге туберкулезной инфекции и наличие контакта с больным активной формой 575 (85,8%), каждый седьмой ребенок – (14,2%) выявлен при обращении в ПТД с жалобами.

Эффективность вакцинации против туберкулеза была оценена по размерам поствакцинальных рубчиков (табл. 3).

**Таблица 3. Эффективность вакцинации против туберкулеза у обследованных детей**

Размер рубчика БЦЖ:	Абс	%
Нет рубчика БЦЖ (не эффективная)	17	2,5
1-4 мм (малозффективная)	169	25,2
5-10 мм (эффективная)	484	72,3
<b>Всего</b>	<b>670</b>	<b>100</b>

Вакцинированы были все обследованные, вакциной БЦЖ-1 в условиях родильного дома, однако эффективной вакцинация оказалась у 484 (72,3%) детей, малозффективной – у 169 (25,2%), неэффективная вакцинация зарегистрирована у 17 (2,5%) детей.

**Таблица 4. Индекс массы тела в зависимости от возраста**

SDS	0-2 года	3-6 лет	7-11 лет	12-14 лет	Всего
Истощение	-	12 (24,5%)	23 (46,9%)	14 (28,6%)	49 (7,3%)
Норма	20 (5,8%)	100 (29,2%)	149 (43,4%)	74 (21,6%)	343 (51,2%)
Избыточный вес	13 (5,3%)	85 (34,7%)	118 (48,2%)	29 (11,8%)	245 (36,6%)
Ожирение	-	-	22 (66,7%)	11 (33,3%)	33 (4,9%)
<b>Всего</b>	<b>33 (4,9%)</b>	<b>197 (29,4%)</b>	<b>312 (46,6%)</b>	<b>128 (19,1%)</b>	<b>670 (100%)</b>

Соответственно таблице 4, во всех возрастных периодах превалировал SDS (Standart Deviation Score) в пределах нормальных показателей ИМТ с учетом пола и возраста. У 245 (36,6%) детей зарегистрировано наличие избыточной массы тела. У 33 (4,9%) установлено наличие ожирения. У 49 (7,3%) обследованных детей, установлено наличие истощения.

На первом этапе нашего исследования мы провели оценку результатов пробы с Диаскинтестом АТР (аллерген туберкулёзный рекомбинантный) среди вакцинированных БЦЖ и имеющих положительный результат пробы с туберкулином PPD-L с 2 ТЕ. Полученные нами результаты дали возможность установления истинной частоты ЛТИ в учреждениях общей лечебной сети. Далее выполнен анализ в сравнительном аспекте при применении современных иммунологических проб: Диаскинтест-АТР, IGRA-тест-Quantiferon, а также оценка ложноположительных результатов при пробе с Диаскинтестом, в разрезе детей, имеющих различную сопутствующую патологию.

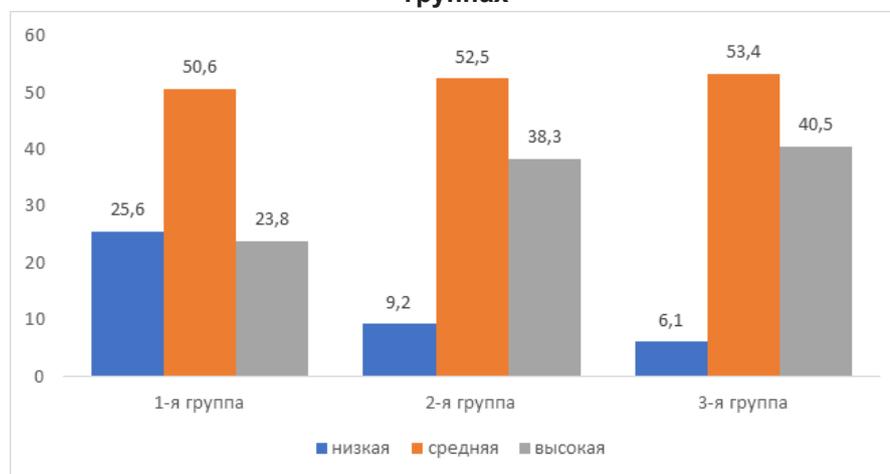
Среди детей, страдающих активными формами туберкулеза установлено, что в преобладающем большинстве случаев – 89,5% (248) случаев диагностирован туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ). В 5,4% (15) случаях выявлен первичный туберкулёзный комплекс, в 3,6% (10) установлен диссеминированный туберкулез легких, у 1,4% (4) данные подтвердили туберкулёзный плеврит. Немаловажным оказалось то, что в 2/3 случаев туберкулёзный процесс находился в фазе кальцинации – 72,6% случаев (201), признаки активности туберкулёзного

процесса в виде фаз инфильтрации или обсеменения установлен у 1/3 пациентов – у 27,4% (76) детей. Специфических процесс в органах дыхания у каждого третьего ребенка (30,3%; 84) носил осложненный характер, из которых у 29,8% (25) детей установлено наличие очага обсеменения в прилегающую к основному очагу поражения участку легочной паренхимы.

**Результаты.** По результатам комплексного обследования дети были распределены на нижеследующие группы: I группа - 273 детей без признаков латентного или активного туберкулеза (40,7%) при наличии положительной туберкулиновой пробы с PPD-L 2 TE, отрицательными результатами IGRA – тестов и пробы с Диаскинтестом, без наличия клинко-рентгенологических данных; во II группу включены 120 (17,9%) пациентов с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) с положительными результатами пробы с туберкулином PPD-L 2 TE, положительными результатами теста QuantiFERON и Диаскинтест без наличия клинко-рентгенологических данных активного туберкулезного процесса; в III группу вошли 277 детей с активным туберкулезом органов дыхания (41,4%).

Сравнительный анализ результатов пробы Манту в изучаемых группах представлен на рисунке 1.

**Рисунок 1. Сравнительный анализ результатов пробы Манту в изучаемых группах**



Согласно вышеуказанной диаграмме были установлены достоверные различия между группами при анализе чувствительности к туберкулину PPD-L с 2 TE: в I группе обследованных детей достоверно чаще выявлена низкая чувствительность по сравнению с результатами представителей II группы ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2=7,86$ ), а также с детьми из III группы ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2=7,11$ ).

В I группе здоровых детей превалировало количество детей со средними результатами пробы Манту (50,6%, 138), аналогичная ситуация наблюдалась во II группе (52,5%, 63) и III группе обследованных (53,4%, 148), данные результаты не отличались между собой статистически.

Слабовыраженная чувствительность к туберкулину PPD-L с 2 TE среди здоровых детей обнаружена в 70 случаях (25,6%), во II группе детей с ЛТИ аналогичные результаты обнаружены в 11 случаях (9,2%; 11), тогда как в III группе больных активными формами туберкулеза детей такой результат пробы установлен у 17 пациентов (6,1%). Это является свидетельством низкой выявляемости туберкулеза согласно туберкулинодиагностики среди детей.

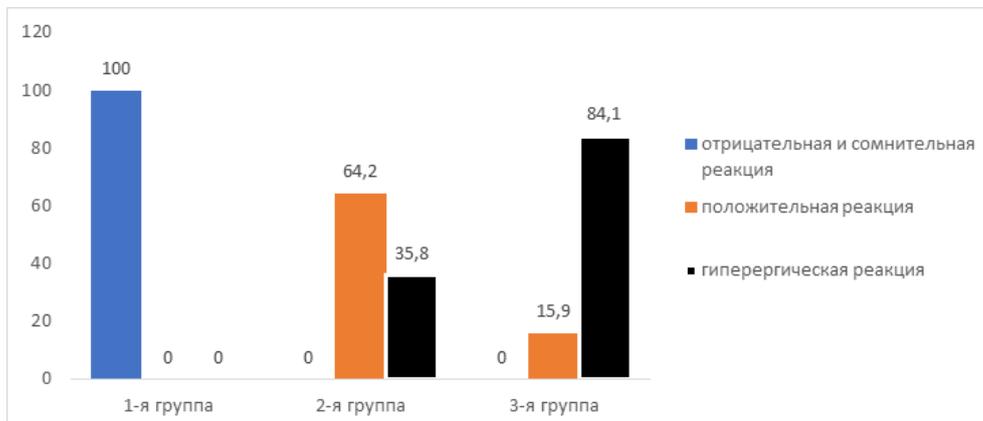
Высокие результаты пробы с туберкулином PPD-L с 2 TE зарегистрированы во II (46; 38,3%) и III (112; 40,5%) группах, однако различия между этими группами не была статистически достоверной. Немаловажно и то, что в I группе здоровых детей у 1/3 (66; 23,8%) пациентов зарегистрирована высокая чувствительность к туберкулину PPD-L с 2 TE.

Результаты пробы с Диаскинтестом представлены на рисунке 2.

В дальнейшем отделены 125 дети, которые положительно реагировали на пробу с АТФ и этой когорте пациентов одновременно выполнено исследование IGRA – тест с QuantiFERON (QFT). Было установлено, что 22 пациента (5,5%) реагировали положительно на пробу с АТФ, однако одновременно у них зарегистрированы

отрицательными результаты теста с Quantiferon. В этой когорте детей проанализирована сопутствующая основному заболеванию патология, результаты представлены в таблице 3.1.1.

**Рисунок 2. Сравнительный анализ результатов пробы с Диаскинтестом в изучаемых группах**



**Таблица 5. Структура сопутствующей патологии у детей с положительной пробой АТР и отрицательными IGRA -тестами**

Сопутствующая патология	АТР (+) QFT (-) (n=22)	
	Абс.	%
Всего	20	90,9
Аллергологическая патология в анамнезе	12	54,5
ЛОР -патология	4	18,2
Неврологическая патология	2	9,1
Метаболические нарушения в виде ожирения	14	63,6
Часто длительно болеющие дети	4	20,9

По данным, представленным в таблице 5. видно, что сопутствующая патология наблюдалась у 20 детей из 22 (90,9%).

**Обсуждение.** Таким образом, результаты чувствительности к туберкулину PPD-L с 2 ТЕ не дают достоверно достаточной информации для дифференцирования пациентов с ЛТИ активными формами туберкулеза у детей. Обращает на себя внимание факт наличия высоких результатов пробы Манту в когорте здоровых детей (23,8%), при этом средние результаты туберкулиновой пробы с 2 ТЕ зарегистрированы 53,4% случаев группы больных активными формами туберкулеза детей, а также в 52,5% когорты детей с ЛТИ.

Каждый пятый ребенок с расхождением положительных результатов пробы с АТР с одномоментным отрицательным результатом теста QFT входил в категорию часто и длительно болеющих детей и страдал патологией ЛОР-органов. Более чем у половины таких детей имелись сведения о наличии в анамнезе аллергологической патологии (54,5%) и метаболических нарушений в виде избыточной массы тела и ожирения (63,6%), что, по всей вероятности, оказывает влияние на результаты пробы с АТР, что служит причиной возникновения ложноположительных результатов.

**Выводы:** следовательно, полученные нами данные свидетельствуют о отсутствии корреляционных связей между наличием позитивных результатов пробы с АТР у детей с результатами туберкулиновых проб PPD-L с 2 ТЕ. В большинстве случаев результаты проб с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) и теста Quantiferon были сопоставимы, кроме случаев, когда дети страдали сопутствующей основному заболеванию патологией, как отягощенный аллергологический фон и метаболические нарушения в виде избыточного веса и ожирения. В таких случаях результаты пробы с АТР могли быть интерпретированы как ложноположительные, что требует применения у них альтернативных методов - IGRA - тестов (Quantiferon).

#### LIST OF REFERENCES

[1] Кисличкин Н.Н., Ленхерр-Ильина Т.В., Красильников И.В. Диагностика ту-

беркулеза. Туберкулин и группа препаратов на основе белков ESAT-6/CFP-10. Инфекционные болезни 2016;14(1):48–54. [Kislichkin N.N., Lenxerr-Ilina T.V., Krasilnikov I.V. Diagnosis of tuberculosis. Tuberculin and group of drugs on basis of ESAT-6/CFP-10 proteins. *Infektsionnye bolezni* 2016;14(1):48–54 (in Russ)] DOI: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2016-1-48-54>.

[2] Лозовская М.Э., Захарова О.П., Яровая Ю.А., Никифорова Н.А., Курова А.С. Двухлетнее применение пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для выявления туберкулеза у детей в Санкт-Петербурге. Вестник новгородского государственного университета 2020;3(119):43-46. [Lozovskaya M.E., Zakharova O.P., Yarovaya Yu.A., Nikiforenko N.A., Kurova A.S. Two-year use of a tuberculosis-recombinant allergen test to detect tuberculosis in children in Saint Petersburg. *Vestnik novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta* 2020;3(119):43-46 (in Russ)] DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.3\(119\).43-46](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.3(119).43-46).

[3] Овсянкина Е.С. Актуальные проблемы туберкулеза у подростков из очагов туберкулезной инфекции. Туберкулез и болезни легких 2018;96(6):17-20. [Ovsyankina Ye.S. Topical problems of tuberculosis in adolescents from tuberculosis infection centers. *Tuberkulez i bolezni legkix* 2018;96(6):17-20 (in Russ)] DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-17-20>.

[4] Салова А.Л., Челнокова О.Г., Мозжухина Л.И., Борисова Е.В., Афанасенко О.А., Миначенкова М.В., Ясонова Д.А. Факторы риска развития латентной туберкулезной инфекции у детей // Современные проблемы науки и образования. 2024. №6. [Salova A.L., Chelnokova O.G., Mozjuxina L.I., Borisova Ye.V., Afanasenko O.A., Minachenkova M.V., Yasonova D.A. Risk factors for developing latent tuberculosis infection in children // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2024;(6) (in Russ)] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33826> (Accessed 24.01.2025).

[5] Уфимцева Е.Г. Клетки с микобактериями в гранулематозных образованиях мышей на латентной стадии туберкулезной инфекции в культуре *ex vivo*. Инфекция и иммунитет 2018;3(3):229–234. [Ufimseva Ye.G. Cells with mycobacteria in the granulomatous formations of mice at the latent stage of tuberculous infection in *ex vivo* culture. *Infeksiya i immunitet* 2018;3(3):229–234. (in Russ)]. URL: <https://rucont.ru/efd/437068> (Accessed 24.01.2025)

[6] Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. Москва; Здоровье человека, 2024;36 [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in children.. Moscow; *Zdorove cheloveka*, 2024;36 (in Russ)].

[7] Ahmad R, Xie L, Pyle M, Suarez MF, Broger T, Steinberg D, et al. A rapid triage test for active pulmonary tuberculosis in adult patients with persistent cough. *Scienc Translational Medicine*. 2019;11(115):28-34. <https://doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.AAW8287>.

[8] Cremoni M, Allouche J, Graça D, Zorzi K, Fernandez C, Teisseyre M, et al. Low baseline IFN- $\gamma$  response could predict hospitalization in COVID-19 patients. *Front Immunol* 2022;13. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.953502>.

[9] Moreira-Teixeira L, Tabone O, Graham CM, Singhanian A, Stavropoulos E, Redford PS, et al. Mouse transcriptome reveals potential signatures of protection and pathogenesis in human tuberculosis. *Nature Immunology* 2020;21(4):464–76. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0610-z>.

[10] Perez-Recio S, Pallares N, Grijota-Camino MD, Sanchez-Montalva A, Barcia L, Campos-Gutiérrez S, et al. Identification of recent tuberculosis exposure using QuantiFERON-TB Gold Plus, a multicenter study. *Microbiology Spectrum* 2021;9. <https://doi.org/10.1128/SPECTRUM.00972-21>