

Современная иммунодиагностика туберкулезной инфекции у взрослых

С.В.Смердин^{1,2}, А.А.Гордеев¹, М.А.Плеханова^{1,2}, М.В.Вершинина^{1,2} , А.П.Ткачук³, В.А.Мануйлов⁴,
А.М.Кудряшова⁵, Б.С.Черепович⁵, О.В.Борисова⁵

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»: 141132, Россия, Московская обл., Мытищи, пос. Здравница, ул. Дубки, 7

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, 4, корп. 2

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18

⁵ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5А

Резюме

Несмотря на устойчивое снижение основных эпидемиологически значимых показателей по туберкулезу в России, проблема выбора доступного и информативного диагностического теста для своевременного выявления латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) сохраняется. **Целью** исследования явилась оценка сопоставимости различных методов иммунологической диагностики у взрослых пациентов с ЛТИ при высоком (ВР) и низком (НР) риске развития туберкулеза, а также лиц с установленным туберкулезом органов дыхания (ТОД). **Материалы и методы.** Проведено одномоментное открытое одноцентровое исследование ($n = 100$) с участием взрослых пациентов, которые были распределены на 3 группы: в 1-ю ($n = 50$; ЛТИ-НР) были включены условно здоровые лица с ЛТИ и низким риском развития туберкулеза; 2-ю ($n = 25$; ЛТИ-ВР) составили пациенты с ЛТИ и высоким риском развития туберкулеза, 3-ю ($n = 25$) — больные ТОД. Все участники прошли одномоментное обследование с использованием 6 тестов иммунологической диагностики: проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами (ТЕ) туберкулина, представляющего собой очищенный протеина дериват (*purified protein derivative*) в модификации М.А.Линниковой (ППД-Л), проба с препаратом Диаскинтест®, T-SPOT®.TB, QuantiFERON®-TB Gold Plus, Standard E TB-Feron IGRA и ИГРА-ТБ. Конечной точкой исследования являлась общая процентная согласованность результатов, т. е. способность тестов правильно предсказывать состояние, предполагаемое по совокупности клинических признаков. **Результаты.** Доля положительных результатов в группах ТОД и ЛТИ-ВР и отрицательных — в группе ЛТИ-НР составила 83 % для теста ИГРА-ТБ, 80 % — для пробы с препаратом Диаскинтест®, 80 % — для теста QuantiFERON®-TB Gold Plus, 78 % — для теста Standard E TB-Feron IGRA, 67 % — для теста T-SPOT®.TB ($p > 0,05$). Достоверно более низкая результативность показана только при проведении пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л (53 %; $p < 0,05$). **Заключение.** Новый отечественный тест ИГРА-ТБ не уступает зарубежным аналогам и может быть рекомендован в практическом здравоохранении в качестве диагностики ЛТИ у взрослых. Представляется принципиально важным продолжить изучение информативности тестов у взрослых пациентов в условиях реальной клинической практики без применения строгих критериев отбора. Иммунологические особенности пациентов, обуславливающие различную чувствительность тестов, нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, иммунологическая диагностика, IGRA-тесты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для публикации статьи.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» (протокол № 1 от 15.03.23). Протокол исследования соответствует принципам Good clinical practice (GCP) и Хельсинкской декларации. Все участники исследования имели достаточно времени для ознакомления с информацией об исследовании и подписали протокол-специфичную версию информированного согласия.

© Смердин С.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Смердин С.В., Гордеев А.А., Плеханова М.А., Вершинина М.В., Ткачук А.П., Мануйлов В.А., Кудряшова А.М., Черепович Б.С., Борисова О.В. Современная иммунодиагностика туберкулезной инфекции у взрослых. *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 530–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-530-538

Modern immunodiagnostics of tuberculosis infection in adults

Sergey V. Smerdin^{1,2}, Aleksey A. Gordееv¹, Mariya A. Plekhanova^{1,2}, Mariya V. Vershinina^{1,2} ,
Artem P. Tkachuk³, Viktor A. Manuylov^{4,5}, Aleksandra M. Kudryashova⁵, Bogdan S. Cherepovich⁵,
Ol'ga V. Borisova⁵

- ¹ State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”: ul. Dubki 7, Zdravitsa, Mytishchi, Moscow region, 141132, Russia
- ² Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”): ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia
- ³ Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Dostoyevskogo 4, build. 2, Moscow, 127473, Russia
- ⁴ The Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”: ul. Gamalei 18, Moscow, 123098, Russia
- ⁵ Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I. Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute” Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: Malyy Kazenny per. 5A, Moscow, 105064, Russia

Abstract

Despite the steady decline in the main epidemiologically significant indicators of tuberculosis in Russia, the problem remains of choosing an affordable and informative diagnostic test for the timely detection of latent tuberculosis infection (LTI). **The aim** of this study was to evaluate the compatibility of various methods of immunological diagnosis in adult patients with LTI with a high (LTI-HR) and low (LTI-LR) risk of developing tuberculosis, as well as in patients with established tuberculosis of the respiratory system. **Methods.** A cross-sectional open single-center study was conducted, which included 100 adult patients. The first group included 50 conditionally healthy individuals with LTI-LR. The second group of patients consisted of 25 people with LTI-HR. The third group of patients included 25 patients with tuberculosis of the respiratory system (TRS). All participants were examined once using six immunological diagnostic tests: Mantoux test with 2 units PPD-L, Diaskintest, T-SPOT®.TB, QuantiFERON®-TB Gold Plus, Standard E TB-Feron IGRA and IGRA-TB. The end point of the study was the overall percentage consistency of the results, that is, the ability of the tests to correctly predict the condition assumed by the combination of clinical signs. **Results.** The proportion of “correct results” (positive in the TRS and LTI-HR group and negative in the LTI-LR group) was 83% for the IGRA-TB test, 80% for the Diaskintest, 80% for the QuantiFERON®-TB Gold Plus test, 78% for the Standard E TB-Feron IGRA test, 67% for the T-SPOT®.TB test ($p > 0.05$). Only the Mantoux test with 2 units PPD-L showed significantly lower “accuracy” in our study (53%; $p < 0.05$). **Conclusion.** The new Russian test IGRA-TB is not inferior to its foreign counterparts and can be recommended in practical healthcare as a diagnosis of latent tuberculosis infection in adults. It seems fundamentally important to continue studying the informative value of tests in adult patients in real clinical practice without applying strict selection criteria. The immunological features of the patients, which determine the different sensitivity of the tests, need to be further studied.

Key words: latent tuberculosis infection, immunological diagnostics, IGRA tests.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The authors declare the lack of external funding for the publication of the article.

Ethical review. The study was approved by the local ethics committee of the State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary” (protocol No.1 dated 15.03.23). The study protocol complies with the principles of GCP and the Declaration of Helsinki, all study participants had sufficient time to familiarize themselves with the information about the study and signed a protocol-specific version of informed consent.

© Smerdin S.V. et al., 2025

For citation: Smerdin S.V., Gordeev A.A., Plekhanova M.A., Vershinina M.V., Tkachuk A.P., Manuylov V.A., Kudryashova A.M., Cherepovich B.S., Borisova O.V. Modern immunodiagnostics of tuberculosis infection in adults. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 530–538 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-530-538

Иммунодиагностика туберкулеза — относительно новый термин, которым заменено существовавшее более 100 лет понятие «туберкулинодиагностика». Действительно, долгое время основным диагностическим препаратом оставался туберкулин — простерилизованный фильтрат культуры *Mycobacterium tuberculosis*, который еще в 1890-х гг. приготовил и применил на практике знаменитый немецкий ученый Роберт Кох. Однако Кох безуспешно пытался применять туберкулин не для диагностики, а для лечения пациентов, и только в 1907 г. Клеменсом Пирке предложено применять туберкулин для диагностической накожной пробы путем скарификации поверхностного слоя эпидермиса. В 1908 г. одновременно Феликсом Менделем и Шарлем Манту предложена внутрикожная туберкулиновая проба. Эта проба остается актуальной и в настоящее время.

Все последующие десятилетия способы получения туберкулина и методы его применения видоизменялись и совершенствовались, пока в 1952 г. Всемирной организацией здравоохранения не был утвержден международный стандарт туберкулина, представляю-

щего собой очищенный протеина дериват (*purified protein derivative* — PPD). С 1965 г. в России используется туберкулин в модификации М.А. Линниковой (ППД-Л), представляющий собой фильтрат убитых нагреванием культур *M. tuberculosis* и *M. bovis*, а проба Манту проводится с 2 туберкулиновыми единицами (ТЕ) ППД-Л в стандартном разведении для внутрикожного применения.

При внедрении вакцинации БЦЖ (*Bacillus Calmette–Guérin* — BCG) существенно уменьшилась специфичность туберкулиновых тестов из-за перекрестной сенсибилизации организма вирулентными и вакцинными штаммами, в связи с чем инфицированность стала оцениваться на основании численности впервые инфицированных на основании результатов выража туберкулиновых проб — перехода туберкулиновой реакции из отрицательной в положительную (≥ 5 мм).

Расшифровка генома *M. tuberculosis* дала возможность идентифицировать 2 специфических антигена (ESAT-6 и CFP-10), которые экспрессируются при размножении микобактерий и отсутствуют в *M. bovis*

BCG и большинству нетуберкулезных микобактерий [1]. Белки ESAT-6 и CFP-10 были использованы при разработке лабораторных диагностических тестов, основанных на высвобождении интерферона (IFN)- γ (*Interferon- γ Release Assay* — IGRA-тесты) [2].

В России зарегистрированы 4 IGRA-теста. При проведении теста T-SPOT®.TB выделяется мононуклеарная фракция крови, которая стимулируется антигенами в культуре, а затем детектируются клетки, выделяющие IFN- γ методом ELISpot. В других наборах антигены для стимуляции нанесены непосредственно внутрь вакуумной пробирки для забора крови, а определение IFN- γ осуществляется иммуноферментным методом. К таковым относятся тесты QuantiFERON®-TB Gold и Standard E TB-Feron IGRA. QuantiFERON®-TB Gold и его усовершенствованный вариант QuantiFERON®-TB Gold Plus, которые содержат пробирку для стимуляции не только CD4⁺-лимфоцитов, но и CD8⁺ [3]. Тест Standard E TB-Feron IGRA отличается тем, что в нем используются не пептидные стимуляторы, соответствующие иммунодоминантным Т-клеточным эпитопам ESAT-6 и CFP-10, а целые рекомбинантные белки (с добавлением TB7.7) [4]. В 2024 г. зарегистрирован отечественный диагностический тест ИГРА-ТБ, при проведении которого используются пептиды для стимуляции CD4⁺-лимфоцитов и CD8⁺ в 1 пробирке.

Несмотря на высокую специфичность, отмечены следующие недостатки IGRA-тестов:

- высокая стоимость;
- требуется лабораторное оснащение, поэтому они неудобны для широкомасштабного применения.

В 2010 г. России разработана проба с препаратом Диаскинтест®, представляющая собой комплекс рекомбинантных белков CFP-10–ESAT-6 и предназначенная для внутрикожного применения, — техника не отличается от пробы Манту, доза 0,2 мкг в 0,1 мл. Проба с препаратом Диаскинтест® является маркером активности туберкулезной инфекции с наибольшим риском заболевания, отличается высокой чувствительностью и специфичностью [5, 6].

Устойчивое снижение основных эпидемиологически значимых показателей по туберкулезу в России, таких как заболеваемость и смертность, позволяют судить о наступлении относительного благополучия по туберкулезу [7, 8].

В то же время сохраняется высокая вероятность, что после первой встречи с туберкулезной инфекцией, несмотря на формирование специфического иммунитета, возбудитель останется в организме в т. н. дормантном, или латентном, т. е. скрытом от иммунной системы состоянии [9].

Наличие инфекции *M. tuberculosis*, определяемое на основе персистентного клеточного иммунного ответа на микобактериальные антигены при отсутствии клинических проявлений, получило наименование латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) [10]. Сегодня не существует «золотого стандарта» диагностики ЛТИ, все существующие тесты свидетельствуют о наличии сенсibilизации организма к *M. tuberculosis* и зависят от иммунного ответа Т-клеток. Целью тестирования

на ЛТИ является обнаружение лиц, которые подвергаются повышенному риску развития активного туберкулеза, а также проведение профилактических мероприятий для предотвращения развития заболевания, в т. ч. профилактического лечения [11, 12].

Принято считать, что лица с ЛТИ не представляют эпидемиологической опасности для окружающих. Однако вероятность перехода инфекции из латентного состояния в активное непредсказуема, с данной клинической ситуацией может столкнуться врач любой специальности [13]. При длительном применении иммуносупрессивной терапии, например, генно-инженерных биологических препаратов, в некоторых других клинических ситуациях требуется постоянный мониторинг состояния клеточного иммунного ответа. При выявлении и лечении ЛТИ возможно существенное снижение риска развития заболевания, что является одним из важнейших направлений в борьбе с туберкулезом [14].

Целью исследования являлась оценка сопоставимости различных методов иммунологической диагностики у взрослых пациентов с ЛТИ с высоким (ВР) и низким (НР) риском развития туберкулеза, а также с установленным туберкулезом органов дыхания (ТОД).

Материалы и методы

В одномоментном открытом одноцентровом исследовании ($n = 100$) приняли участие лица (мужчины и женщины) в возрасте не моложе 18 лет.

Критерии включения:

- возраст — 18 лет и старше;
- подписание добровольного информированного согласия.

Критерии не включения:

- ВИЧ-инфекция;
 - другие клинически значимые состояния и заболевания, сопровождающиеся иммунодефицитом;
 - острые заболевания;
 - хронические заболевания в стадии обострения либо декомпенсации;
 - беременность и период лактации.
- Пациенты ($n = 100$) были распределены на 3 группы:
- 1-я ($n = 50$; ЛТИ-НР) — условно здоровые лица с ЛТИ и низким риском развития туберкулеза. Критерием включения в 1-ю группу являлся отрицательный результат любых зарегистрированных иммунологических тестов, кроме пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, в течение последних 2 лет;
 - 2-я ($n = 25$; ЛТИ-ВР) — пациенты с ЛТИ и высоким риском развития туберкулеза. Критериями включения в группу являлись наличие бытового контакта с больными туберкулезом и положительный иммунологический тест на туберкулез (проба с препаратом Диаскинтест® или IGRA-тесты) в течение последних 2 лет;
 - 3-я ($n = 25$; ТОД) — больные ТОД, верифицированным стандартными клиническими, рентгенологическими, бактериологическими и / или молекулярно-генетическими и / или морфологическими

методами. Критерием включения в группу было отсутствие противотуберкулезной терапии либо ее длительность ≤ 14 дней до начала исследования.

Все участники прошли обследование с использованием 6 тестов иммунологической диагностики:

- *in vivo* — проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, проба с препаратом Диаскинтест®;
- *in vitro*, или IGRA-тесты, — T-SPOT®.TB, QuantiFERON®-TB Gold Plus, Standard E TB-Feron IGRA и ИГРА-ТБ.

Тесты иммунодиагностики, применяемые в исследовании:

- внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (или препаратом Диаскинтест®; РУ № ЛСР-006435/08 от 11.08.08; Акционерное общество «Генериум», Россия);
- внутрикожная проба Манту с 2 ТЕ очищенного туберкулина в стандартном разведении — ППД-Л (РУ № ЛСР-002841/07 от 21.09.07; Федеральное государственное унитарное предприятие «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» Федерального медико-биологического агентства);
- T-SPOT®.TB — набор реагентов для *in vitro* диагностики туберкулезной инфекции (РУ № ФСЗ 2012/12648 от 16.02.23; Oxford Immunotec Ltd., Великобритания);
- тест-набор QuantiFERON®-TB Gold Plus для обнаружения иммунного ответа на микобактерии комплекса *M. tuberculosis* в образцах цельной венозной крови человека методом иммуноферментного анализа (РУ № ФСЗ 2010/06376 от 06.10.22; QIAGEN GmbH, Германия);
- Standard E TB-Feron IGRA — набор реагентов для качественного определения IFN- γ методом твердофазного иммуноферментного анализа в плазме крови человека, выделенной из гепаринизированной цельной крови человека для идентификации *in vitro* ответа на рекомбинантный туберкулезный антиген, ассоциированный с инфекцией *M. tuberculosis* (РУ № РЗН 2021/14954 от 03.08.21; SD Biosensor, Республика Корея);
- «ИГРА-ТБ» — набор реагентов для качественного иммуноферментного определения IFN- γ в плазме крови, выделенной из гепаринизированной цельной крови человека для идентификации Т-клеточного *in vitro* ответа на антиген, ассоциированный с инфекцией *M. tuberculosis* по ТУ 21.20.23-004-78939528-2023 (РУ № РЗН 2024/21946 от 31.01.24; на момент исследования находился в процессе регистрации; «ЭЛТА», Россия).

Все тесты выполнялись одновременно. В ходе исследования проводился забор крови, объем крови, забираемой от 1 пациента, не превысил 20 мл для выполнения 4 тестов *in vitro*. После забора крови внутрикожно на внутренней поверхности предплечья левой руки вводился туберкулин (осуществлялась постановка пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л). Одномоментно, также внутрикожно, только на внутренней поверхно-

сти предплечья правой руки вводился Диаскинтест® (постановка пробы с препаратом Диаскинтест®). Все исследования проводились в соответствии с инструкциями производителей.

Результат каждого теста оценивался качественным методом как положительный (туберкулезная инфекция вероятна) и отрицательный (туберкулезная инфекция маловероятна). Сомнительные, невалидные, неопределенные результаты вне зависимости от их интерпретации в инструкции производителя были учтены как «неинтерпретируемые» (подразумевалось, что они не могут дать однозначной информации о состоянии пациента). В группе ЛТИ-НР положительные результаты тестов рассматривались как ложноположительные, а в группах ТОД и ЛТИ-ВР отрицательные результаты рассматривались как ложноотрицательные.

При анализе результатов оценивались согласованность результатов всех исследуемых тестов и частота встречаемости положительных и отрицательных результатов. Конечной точкой исследования считалась общая процентная согласованность результатов, т. е. способность тестов правильно предсказывать состояние, предполагаемое по совокупности клинических признаков.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения MS Excel и GraphPad Prism. Для расчета доверительных интервалов (ДИ) долей (95%-ный ДИ) использовалось биномиальное распределение. Различия в качественных признаках в группах определялись при помощи критерия χ^2 . Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ [15].

Результаты

Оценка согласованности результатов всех исследуемых тестов приведена в таблице.

Из данных таблицы следует, что результаты пробы с препаратом Диаскинтест® (95 результатов можно было оценивать как положительные и отрицательные) совпадали с результатами IGRA-тестов (кроме T-SPOT®.TB) в 88–92 % случаев, в то время как согласованность с пробой Манту с 2 ТЕ ППД-Л и T-SPOT®.TB оказалась на уровне 58–64 %.

Результаты IGRA-тестов (Standard E TB-Feron IGRA, QuantiFERON®-TB Gold Plus и ИГРА-ТБ) имели высокую согласованность между собой (86–88 % случаев).

Результаты T-SPOT®.TB совпадали с кожными пробами в 62–64 % случаев, с остальными IGRA-тестами — в 72–76 % случаев. При этом проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и T-SPOT®.TB дали больше всего неинтерпретируемых результатов — 22 и 17 % случаев соответственно.

У всех обследованных ($n = 100$) проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и T-SPOT®.TB чаще давала положительные результаты (51 и 55 % соответственно по сравнению с 38 % для пробы с препаратом Диаскинтест® и 42–45 % — для других IGRA-тестов). Отрицательные результаты наблюдались реже (27 и 28 % по сравнению

Таблица
Согласованность положительных и отрицательных результатов 6 исследуемых тестов попарно
Table
Agreement of positive and negative results of 6 studied tests pair-wise

Тест (n = 100)	Проба с препаратом Диаскинтест®	Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л	T-SPOT®.TB	Standard E TB-Feron IGRA	QuantiFERON®-TB Gold Plus	ИГРА-ТБ
Проба с препаратом Диаскинтест®	95	57,9	64,2	88,4	90,5	91,6
Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л	55	78	61,5	70,5	70,5	66,7
T-SPOT®.TB	61	48	83	75,9	72,3	75,9
Standard E TB-Feron IGRA	84	55	63	100	86,0	88,0
QuantiFERON®-TB Gold Plus	86	55	60	86	100	87,0
ИГРА-ТБ	87	52	63	88	87	99

Примечание: ТЕ – туберкулиновые единицы; ППД-Л – туберкулин, представляющий собой очищенный протеина дериват (*Purified Protein Derivative*) в модификации М.А.Линниковой; в правой верхней части таблицы – процент совпавших результатов попарно между тестами (%). В левой нижней части – абсолютное количество совпавших результатов (абс.). По диагонали – число результатов для данного теста, которые можно однозначно интерпретировать как «положительные» и «отрицательные».

Note: The upper right part of the table shows the percentage of matching results pair-wise (%). The lower left part shows the absolute number of matching results (abs.). The diagonal shows the number of results for a given test that can be unambiguously interpreted as “positive” and “negative”.

с 56–58 % для других тестов). Различия между долями отрицательных результатов во всей группе, полученными при проведении пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и T-SPOT®.TB, с одной стороны, и пробы с препаратом Диаскинтест® и Standard E TB-Feron IGRA, QuantiFERON®-TB Gold Plus и ИГРА-ТБ – с другой, оказались статистически значимыми ($p < 0,05$).

Проведена оценка частоты демонстрации испытуемыми тестами положительных результатов в группах ТОД и ЛТИ-ВР, а также насколько часто они позволяли получить положительный результат в группе

ЛТИ-НР. Анализ частоты встречаемости положительных результатов иммунологических тестов в исследуемых группах отражен на рис. 1.

Тест T-SPOT®.TB наиболее часто давал положительные результаты, особенно в группе ТОД (88 % пациентов определены как положительные), что, однако, обернулось значительным количеством (26 %) предположительно ложноположительных результатов в группе ЛТИ-НР.

В результате пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л продемонстрировано также большое количество предпо-

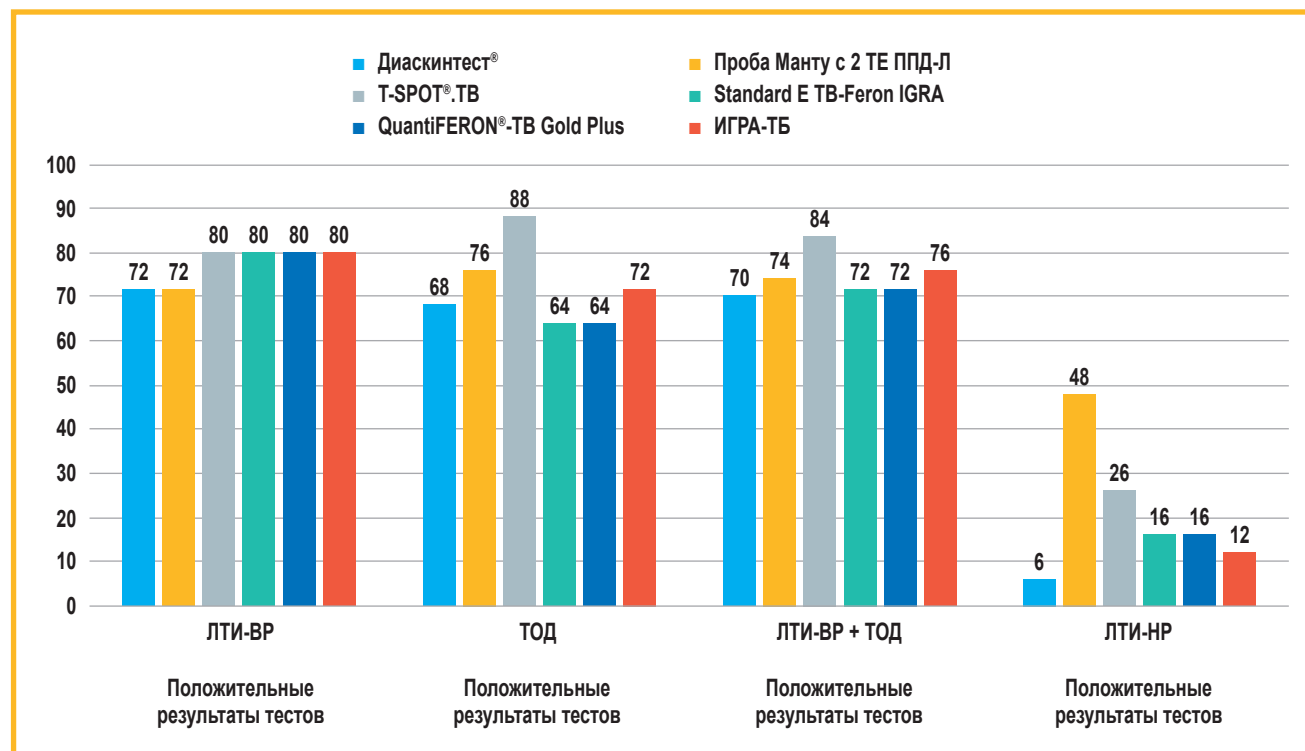


Рис. 1. Доля положительных результатов иммунологических тестов у пациентов исследуемых групп, %

Примечание: ТЕ – туберкулиновые единицы; ППД-Л – туберкулин, представляющий собой очищенный протеина дериват (*purified protein derivative*) в модификации М.А.Линниковой; группы пациентов: ЛТИ-ВР – с латентной туберкулезной инфекцией с высоким риском развития туберкулеза; ЛТИ-НР – с латентной туберкулезной инфекцией с низким риском развития туберкулеза; ТОД – туберкулез органов дыхания.

Figure 1. The proportion of positive results of immunological tests in patients of the study groups, %

лагаемых ложноположительных результатов в группе ЛТИ-НР (48 %), при этом показана значительная доля (76%) положительных результатов в группе ТОД. В группе ЛТИ-ВР доля положительных результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, как и пробы с препаратом Диаскинтест®, была относительно невысокой (по 72 %) по сравнению с IGRA-тестами (по 80 %).

IGRA-тесты (кроме T-SPOT®.TB) и проба с препаратом Диаскинтест® дали наибольшее количество отрицательных результатов в группе ЛТИ-НР (88–90 %). При этом установленный низкий уровень отрицательных результатов в группе ЛТИ-НР в тестах T-SPOT®.TB и пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л (50 и 32 % соответственно) может свидетельствовать о низкой специфичности тестов. Различия в долях отрицательных результатов в группе ЛТИ-НР между тестами T-SPOT®.TB и пробой Манту с 2 ТЕ ППД-Л, с одной стороны, и другими IGRA-тестами и пробой с препаратом Диаскинтест® — с другой, были статистически значимыми ($p < 0,05$).

На рис. 2 приведены данные об общей процентной согласованности результатов, т. е. способности тестов правильно предсказывать состояние, предполагаемое по совокупности клинических признаков. В рамках представленного исследования предполагаемыми состояниями являлось наличие активной инфекции у пациентов групп ТОД и ЛТИ-ВР и отсутствие активной инфекции у пациентов группы ЛТИ-НР. Наиболее точными оказались результаты теста ИГРА-ТБ (83 % совпадающих результатов, т. е. положительных для участников групп ТОД и ЛТИ-ВР и отрицательных для группы ЛТИ-НР), за ним следует проба с препаратом Диаскинтест® и QuantiFERON®-TB Gold Plus

(по 80 %), затем — Standard E TB-Feron IGRA (78 %) и T-SPOT®.TB (67 %).

Различия в процентной согласованности результатов между всеми перечисленными тестами не были статистически значимы. Достоверно более низкая результативность по совпадению результатов в представленном исследовании показала только проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л (53 %; $p < 0,05$).

Таким образом, IGRA-тесты (за исключением T-SPOT®.TB) показали наиболее совпадающие с предполагаемым диагнозом результаты при скрининге пациентов с ЛТИ-НР (при этом специфичность тестов составляла 88–90 %) и пациентов с ЛТИ-ВР (чувствительность тестов — 80 %). По результатам оценки теста T-SPOT®.TB установлена более высокая чувствительность теста (91 %), но низкая его специфичность (66 %).

Проба с препаратом Диаскинтест® продемонстрировала достоверно более высокую специфичность (90 %) по сравнению с пробой Манту с 2 ТЕ ППД-Л (32 %) при сопоставимой чувствительности (в среднем 70 % vs 74 % соответственно).

Обсуждение

Сравнение результатов различных тестов в одной и той же группе пациентов проводилось многими исследователями, а полученные ими данные неоднозначны и порой противоречивы. Например, при сравнении теста QuantiFERON®-TB Gold Plus с T-SPOT®.TB, а также кожной туберкулиновой пробой с 5 ТЕ туберкулина, представляющего собой очищенный протеина дериват (*purified protein derivative*) в модификации

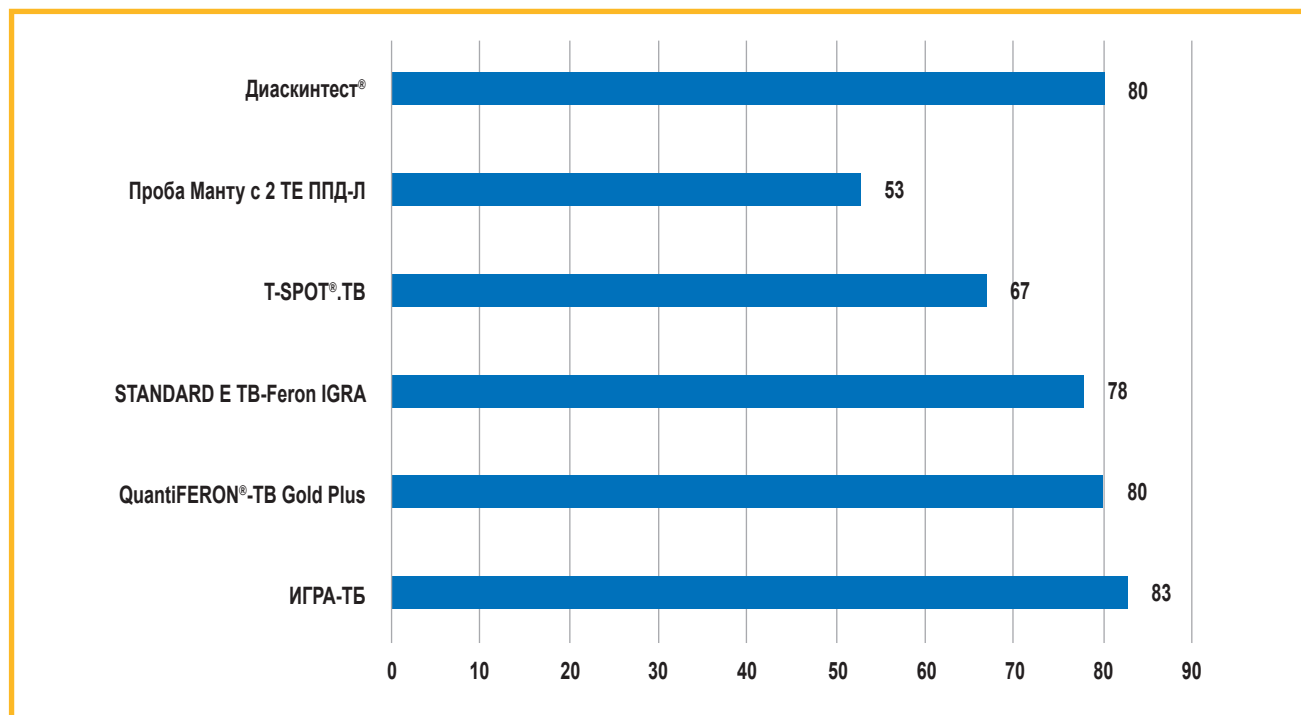


Рис. 2. Общая согласованность результатов тестов с учетом клинического статуса, %

Примечание: ТЕ — туберкулиновые единицы; ППД-Л — туберкулин, представляющий собой очищенный протеина дериват (*Purified Protein Derivative*) в модификации М.А.Линниковой.

Figure 2. Overall agreement of test results, taking into account the clinical status, %

Ф.Б.Зайберт (PPD-S), при этом продемонстрирована меньшая специфичность последней по сравнению с IGRA-тестами [16, 17].

Также в нашем исследовании отмечена меньшая специфичность пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, при этом проба с препаратом Диаскинтест® сохраняла высокую специфичность и была сопоставима с отечественным тестом ИГРА-ТБ (90 ± 8 % отрицательных результатов в группе ЛТИ-НР) и тестами QuantiFERON®-TB Gold Plus и Standard E TB-Feron IGRA (88 ± 9 %).

По данным ряда работ статистически значимой разницы в доле ЛТИ-позитивных пациентов, выявленных при помощи QuantiFERON®-TB Gold и кожной туберкулиновой пробы (с 5 ТЕ PPD-S) не обнаружено, либо чувствительность QuantiFERON®-TB Gold Plus была выше, чем у кожной пробы [18]. Аналогичные результаты были получены по результатам мета-анализа, при котором сравнивались опубликованные данные по чувствительности и специфичности тестов QuantiFERON®-TB Gold Plus, T-SPOT®.TB и кожной туберкулиновой пробы [19]. Сделан вывод о том, что QuantiFERON®-TB Gold Plus обладает в среднем большей чувствительностью по сравнению с T-SPOT®.TB ($94,7$ % vs $87,2$ %, разница становилась достоверной при количестве участников исследования > 100) при одинаково высокой специфичности этих тестов – $99,5$ и 100 % соответственно по сравнению с $66,2$ – $78,2$ % при кожной пробе с туберкулином.

В проведенном нами исследовании установлено, что при использовании T-SPOT®.TB и пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л получено наибольшее количество истинно положительных результатов в группе больных ТОД, что свидетельствовало о высокой чувствительности этих методов (88 ± 13 % vs 76 ± 17 % соответственно), данные совпадали с результатами ИГРА-ТБ (76 ± 18 %). При этом в группе ЛТИ-НР достоверно реже ($p < 0,05$) отмечались отрицательные результаты при проведении пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л (32 ± 13 %) и T-SPOT®.TB (50 ± 14 %), что снижало специфичность тестов.

По результатам исследования, выполненного с участием взрослых пациентов с подозрением на наличие туберкулеза, показано, что результаты пробы с препаратом Диаскинтест® и QuantiFERON®-TB Gold совпали в 84 % случаев. Также было отмечено совпадение результатов QuantiFERON®-TB Gold и пробы с препаратом Диаскинтест® с клиническим диагнозом (86 и 81 % соответственно) [20, 21].

По результатам проведенного исследования при сопоставлении результатов тестов с ИГРА-ТБ установлено, что наибольшая согласованность была зарегистрирована с пробой с препаратом Диаскинтест® ($91,6$ %), тестами Standard E TB-Feron IGRA (88 %) и QuantiFERON®-TB Gold Plus (87 %), а наименьшая – с T-SPOT®.TB ($75,9$ %) и внутрикожной пробой с туберкулином ($66,7$ %).

Благодаря полученным результатам подтверждено, что тест ИГРА-ТБ можно рассматривать в качестве аналога тестов *in vitro* (QuantiFERON®-TB Gold Plus и Standard E TB-Feron IGRA), а также применять в качестве альтернативы пробе с препаратом

Диаскинтест®. При оценке согласованности результатов с клиническим диагнозом также установлен наибольший уровень согласованности с ИГРА-ТБ тестом (83 %). Таким образом, отечественная тест-система ИГРА-ТБ не уступает зарубежным аналогам и может быть рекомендована в практическом здравоохранении в качестве диагностики ЛТИ у взрослых.

Следует отметить, что большинство исследований ранее проводились на детской популяции и их результаты не могут быть в полной мере экстраполированы на взрослых пациентов. Кроме того, строгие критерии отбора пациентов, применяемые в клинических исследованиях, не дают полного представления об информативности различных тест-систем у пациентов с различным течением туберкулезного процесса, коморбидной патологией, исходным нарушением иммунного статуса. При проведении данного исследования обращала на себя внимание конверсия результатов тестов по сравнению с исходными данными. Так, результат пробы с препаратом Диаскинтест® в группах ТОД и ЛТИ-ВР отнюдь не всегда оказывался положительным (68 и 72 % соответственно), несмотря на то, что наличие в анамнезе положительного результата пробы с препаратом Диаскинтест® было одним из критериев формирования группы ЛТИ-ВР. Такого рода невоспроизводимость повторных иммунологических тестов должна учитываться специалистами, а иммунологические особенности пациентов, обуславливающие различную чувствительность тестов, нуждаются в дальнейшем изучении.

Заключение

Новый отечественный тест ИГРА-ТБ не уступает зарубежным аналогам и может быть рекомендован в практическом здравоохранении в качестве диагностики ЛТИ у взрослых. Представляется принципиально важным продолжить изучение информативности тестов у взрослых пациентов в условиях реальной клинической практики без применения строгих критериев отбора. Иммунологические особенности пациентов, обуславливающие различную чувствительность тестов, нуждаются в дальнейшем изучении.

Литература

- Guinn K., Hickey M., Mathur S. et al. Individual RD1-region genes are required for export of ESAT-6/CFP-10 and for virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol. Microbiol.* 2004; 51 (2): 359–370. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2003.03844.x.
- Metcalfe J.Z., Everett C.K., Steingart K.R. et al. Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J. Infect. Dis.* 2011; 204 (Suppl. 4): S1120–1129. DOI: 10.1093/infdis/jir410.
- Шубина А.Т., Бородулина Е.А., Кудлай Д.А. и др. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) в диагностике туберкулеза легких в пульмонологической практике. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 576–584. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-576-584.
- Collins J.M., Onwubiko U., Holland D.P. QuantiFERON-TB gold versus tuberculin screening and care retention among persons experiencing homelessness: Georgia, 2015–2017. *Am. J. Public Health.* 2019; 109 (7): 1028–1033. DOI: 10.2105/AJPH.2019.305069.

5. Киселев В.И., Барановский П.М., Пупышев С.А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP. *Молекулярная медицина*. 2008; (4): 28–34.
6. Русских О.Е., Савинцева Е.В., Кудлай Д.А. и др. 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. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-559-567.
7. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: https://www.challengeb.org/reportfiles/WHO_TB_Report_2018.pdf [Accessed: March 26, 2025].
8. Смердин С.В., Макарова Н.Ю., Аксенова В.А. и др. Туберкулез в Российской Федерации, 1991–2021 гг. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2025.
9. Аксенова В.А., Баронова О.Д., Барышникова Л.А. и др. Латентная туберкулезная инфекция у детей. Клинические рекомендации. М.: Здоровье человека; 2024. Доступно на: <https://tbinfo.ru/klin.rekomendacii-lti-deti-2024.pdf>
10. Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Доступно на: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/312059/9789245550235-rus.pdf?ua=1> [Дата обращения: 26.03.25].
11. Carranza C., Pedraza-Sanchez S., de Oyarzabal-Mendez E. et al. Diagnosis for latent tuberculosis infection: new alternatives. *Front. Immunol.* 2020; 11: 2006. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02006.
12. Landry J., Menzies D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008; 12 (12):1352–1364. Available at: <https://www.ingentaconnect.com/contentone/iatld/ijtd/2008/00000012/00000012/art00005>
13. Dheda K., Schwander S.K., Zhu B. et al. The immunology of tuberculosis: from bench to bedside. *Respirology*. 2010; 15 (3): 433–450. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01739.x.
14. Barry C.E. 3rd, Boshoff H.I., Dartois V. et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009; 7 (12): 845–855. DOI: 10.1038/nrmicro2236.
15. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1998.
16. Venkatappa T.K., Punnoose R., Katz D.J. et al. Comparing QuantiFERON-TB gold plus with other tests to diagnose mycobacterium tuberculosis infection. *J. Clin. Microbiol.* 2019; 57 (11): e00985-19. DOI: 10.1128/JCM.00985-19.
17. Krutikov M., Faust L., Nikolayevskiy V. 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.* 2020; 22 (2): 250–264. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00261-9 14.
18. Prakash Babu S., Ezhumalai K., Raghupathy K. et al. Comparison of IGRA and TST in the diagnosis of latent tuberculosis among women of reproductive age in South India. *Indian J. Tuberc.* 2023; 70 (1): 12–16. DOI: 10.1016/j.ijtb.2022.03.011.
19. Zhang Y., Zhou G., Shi W. et al. Comparing the diagnostic performance of QuantiFERON-TB gold plus with QFT-GIT, T-SPOT.TB and TST: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2023; 23 (1): 40. DOI: 10.1186/s12879-023-08008-2.
20. Nikitina I.Y., Karpina N.L., Kasimceva O.V. et al. Comparative performance of QuantiFERON-TB gold versus skin test with tuberculosis recombinant allergen (Diaskintest) among patients with suspected pulmonary tuberculosis in Russia. *Int. J. Infect. Dis.* 2019; 86: 18–24. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.06.014.
21. Starshinova A., Zhuravlev V., Dovgaluk I. et al. Comparison of intradermal test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest) with other immunologic tests in the diagnosis of tuberculosis infection. *Int. J. Mycobacteriol.* 2018; 7 (1): 32–39. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_17_18.
22. **Поступила: 28.03.25
Принята к печати: 03.07.25**
23. *cobacterium tuberculosis*. *Mol. Microbiol.* 2004; 51 (2): 359–370. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2003.03844.x.
24. Metcalfe J.Z., Everett C.K., Steingart K.R. et al. Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J. Infect. Dis.* 2011; 204 (Suppl. 4): S1120–1129. DOI: 10.1093/infdis/jir410.
25. Shubina A.T., Borodulina E.A., Kudlay D.A. et al. [Test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in pulmonological practice]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 576–584. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-576-584 (in Russian).
26. Collins J.M., Onwubiko U., Holland D.P. QuantiFERON-TB gold versus tuberculin screening and care retention among persons experiencing homelessness: Georgia, 2015–2017. *Am. J. Public Health*. 2019; 109 (7): 1028–1033. DOI: 10.2105/AJPH.2019.305069.
27. Kiselev V.I., Baranovskiy P.M., Pupyshv S.A. et al. [A new skin test for the diagnosis of tuberculosis based on the recombinant protein ESAT-CFP]. *Molekulyarnaya meditsina*. 2008; 4: 28–34 (in Russian).
28. Russkikh O.E., Savintseva E.V., Kudlay D.A. et al. [Skin test based on *Mycobacterium tuberculosis* antigens (ESAT-6 and CFP-10) for the detection of tuberculosis infection in world practice]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 559–567. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-559-567 (in Russian).
29. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: https://www.challengeb.org/reportfiles/WHO_TB_Report_2018.pdf [Accessed: March 26, 2025].
30. Smerdin S.V., Makarova N.Yu., Aksenova V.A. et al. [Tuberculosis in the Russian Federation, 1991–2021]. Moscow: GEOTAR-Media; 2025 (in Russian).
31. Aksenova V.A., Baronova O.D., Baryshnikova L.A. et al. [Latent tuberculosis infection in children. Clinical recommendations]. Moscow: Zdorov'e cheloveka; 2024. Available at: <https://tbinfo.ru/klin.rekomendacii-lti-deti-2024.pdf> (in Russian).
32. [Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management]. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/312059/9789245550235-rus.pdf?ua=1> [Accessed: March 26, 2025] (in Russian).
33. Carranza C., Pedraza-Sanchez S., de Oyarzabal-Mendez E. et al. Diagnosis for latent tuberculosis infection: new alternatives. *Front. Immunol.* 2020; 11: 2006. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02006.
34. Landry J., Menzies D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008; 12 (12):1352–1364. Available at: <https://www.ingentaconnect.com/contentone/iatld/ijtd/2008/00000012/00000012/art00005>
35. Dheda K., Schwander S.K., Zhu B. et al. The immunology of tuberculosis: from bench to bedside. *Respirology*. 2010; 15 (3): 433–450. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01739.x.
36. Barry C.E. 3rd, Boshoff H.I., Dartois V. et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009; 7 (12): 845–855. DOI: 10.1038/nrmicro2236.
37. Glants S. [Medical and biological statistics]. Moscow: Praktika; 1998 (in Russian).
38. Venkatappa T.K., Punnoose R., Katz D.J. et al. Comparing QuantiFERON-TB gold plus with other tests to diagnose mycobacterium tuberculosis infection. *J. Clin. Microbiol.* 2019; 57 (11): e00985-19. DOI: 10.1128/JCM.00985-19.
39. Krutikov M., Faust L., Nikolayevskiy V. 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.* 2020; 22 (2): 250–264. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00261-9 14.
40. Prakash Babu S., Ezhumalai K., Raghupathy K. et al. Comparison of IGRA and TST in the diagnosis of latent tuberculosis among women of reproductive age in South India. *Indian J. Tuberc.* 2023; 70 (1): 12–16. DOI: 10.1016/j.ijtb.2022.03.011.
41. Zhang Y., Zhou G., Shi W. et al. Comparing the diagnostic performance of QuantiFERON-TB gold plus with QFT-GIT, T-SPOT.TB and TST: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2023; 23 (1): 40. DOI: 10.1186/s12879-023-08008-2.
42. Nikitina I.Y., Karpina N.L., Kasimceva O.V. et al. Comparative performance of QuantiFERON-TB gold versus skin test with tuberculosis

References

1. Guinn K., Hickey M., Mathur S. et al. Individual RD1-region genes are required for export of ESAT-6/CFP-10 and for virulence of *Mycobacterium tuberculosis*.

recombinant allergen (Diaskintest) among patients with suspected pulmonary tuberculosis in Russia. *Int. J. Infect. Dis.* 2019; 86: 18–24. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.06.014.

21. Starshinova A., Zhuravlev V., Dovgaluk I. et al. Comparison of intradermal test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest)

with other immunologic tests in the diagnosis of tuberculosis infection. *Int. J. Mycobacteriol.* 2018; 7 (1): 32–39. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_17_18.

Received: March 28, 2025

Accepted for publication: July 03, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Смердин Сергей Викторович — д. м. н., профессор, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»; заведующий кафедрой фтизиатрии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (496) 588-41-29; e-mail: mz_mokptd@mosreg.ru (SPIN-код: 7649-0300; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2602-214X>)

Sergey V. Smerdin, Doctor of Medicine, Professor, Chief Physician, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”; Head of the Department of Phthisiology, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”); tel.: (496) 588-41-29; e-mail: mz_mokptd@mosreg.ru (SPIN-code: 7649-0300; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2602-214X>)

Гордеев Алексей Алексеевич — врач-фтизиатр, заведующий Орехово-Зуевским филиалом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»; тел.: (496) 588-41-29; e-mail: mz_mokptd_oz@mosreg.ru (SPIN-код: 8026-9465)

Alexey A. Gordeev, Phthisiologist, Head of the Orekhovo-Zuevo branch, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”; tel.: (496) 588-41-29; e-mail: mz_mokptd_oz@mosreg.ru (SPIN-code: 8026-9465)

Плеханова Мария Александровна — д. м. н., заместитель главного врача по научной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»; профессор кафедры фтизиатрии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (496) 588-41-29; e-mail: mz_mokptd@mosreg.ru (SPIN-код: 3595-8608; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1687-7598>)

Maria A. Plekhanova, Doctor of Medicine, Deputy Chief Physician for Scientific Work, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”; Professor, Department of Phthisiology, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”); tel.: (496) 588-41-29; e-mail: mz_mokptd@mosreg.ru (SPIN-code: 3595-8608; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1687-7598>)

Вершинина Мария Вячеславовна — д. м. н., врач-фтизиатр, врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»; профессор кафедры фтизиатрии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (496) 588-41-29; e-mail: mz_mokptd@mosreg.ru (SPIN-код: 9095-9307; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6172-9012>)

Maria V. Vershinina, Doctor of Medicine, Phthisiologist, Pulmonologist, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”; Professor, Department of Phthisiology, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”); tel.: (496) 588-41-29; e-mail: mz_mokptd@mosreg.ru (SPIN-code: 9095-9307; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6172-9012>)

Ткачук Артем Петрович — ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии, вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизио-

пульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 631-15-15; e-mail: artempetrovichtkachuk@yandex.ru (SPIN-код: 1219-8315)

Artyom P. Tkachuk, Leading Researcher, Microbiology Laboratory, Virology and Molecular Biological Research Methods, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 631-15-15; e-mail: artempetrovichtkachuk@yandex.ru (SPIN-code: 1219-8315)

Мануйлов Виктор Александрович — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории трансляционной биомедицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-30-01; e-mail: victormanuilov@yandex.ru (SPIN-код: 9995-7133; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2296-6151>)

Viktor A. Manuilov, Candidate of Biology, Senior Researcher, Translational Biomedicine Laboratory, The Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”; tel.: (499) 193-30-01; e-mail: victormanuilov@yandex.ru (SPIN-code: 9995-7133; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2296-6151>)

Кудряшова Александра Михайловна — научный сотрудник лаборатории медицинской биотехнологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: 2238250@rambler.ru (SPIN-код: 3701-2115; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2575-0898>)

Alexandra M. Kudryashova, Researcher, Laboratory of Medical Biotechnology, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute” Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: 2238250@rambler.ru (SPIN-code: 3701-2115; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2575-0898>)

Черепович Богдан Сергеевич — младший научный сотрудник лаборатории генетики РНК-содержащих вирусов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: cherepovichb@mail.ru (SPIN-код: 9101-3517; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5803-6263>)

Bogdan S. Cherepovich, Junior Researcher, Laboratory of Genetics of RNA-Containing Viruses, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute” Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: cherepovichb@mail.ru (SPIN-code: 9101-3517; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5803-6263>)

Борисова Ольга Васильевна — к. х. н., заведующая лабораторией медицинской биотехнологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: olga.v.borisova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7664-2945>)

Olga V. Borisova, Candidate of Chemistry, Head of the Laboratory of Medical Biotechnology, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute” Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: olga.v.borisova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7664-2945>)

Участие авторов

Смердин С.В. — концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи

Гордеев А.А. — регистрация данных, написание текста статьи

Плеханова М.А. — дизайн исследования, анализ литературных данных

Вершинина М.В. — научная и техническая редакция статьи

Ткачук А.П. — анализ полученных данных, написание текста статьи

Мануйлов В.А. — разработка протокола исследования

Кудряшова А.М. — анализ и интерпретация полученных данных

Черепович Б.С. — статистическая обработка данных

Борисова О.В. — анализ и интерпретация полученных данных

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию.

Authors Contribution

Smerdin S.V. — concept and design of the study, approval of the final version of the article

Gordeev A.A. — data registration, writing the text of the article

Plekhanova M.A. — design of the study, analysis of literary data

Vershinina M.V. — scientific and technical editing of the article

Tkachuk A.P. — data analysis, writing the text of the article

Manuylov V.A. — protocol of the study

Kudryashova A.M. — data analysis and interpretation

Cherepovich B.S. — statistical data processing

Borisova O.V. — data analysis and interpretation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version.