



Диагностическое значение выявления LAM-антигена микобактерии туберкулеза в моче больных ВИЧ-инфекцией

Добронравова О.В.¹,
Максимов С.Л.¹,
Мартынова Н.Н.²,
Кухтевич Е.В.¹,
Зими́на В.Н.³,
Смирнов Н.А.²,
Коровин А.В.²,
Сидорук Л.М.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», 105275, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, Российская Федерация

Туберкулез по-прежнему остается одной из основных причин летальных исходов у ВИЧ-инфицированных. Проблема своевременной диагностики туберкулеза является актуальной для практического здравоохранения. Несмотря на наличие современных методов диагностики туберкулеза, проблема остается острой и из-за высокой частоты сочетанных патологий у больных ВИЧ-инфекцией. В последние годы для диагностики генерализованного туберкулеза используют TB-LAM-тест, основанный на обнаружении в моче больных ВИЧ-инфекцией одной из антигенных структур клеточной стенки *Mycobacterium tuberculosis* – липоарабиноманнана. Исследования показали, что данный тест обладает чувствительностью 67% и специфичностью 95%, причем информативность теста увеличивается по мере прогрессирования иммуносупрессии.

Цель исследования – определение возможности применения TB-LAM-теста в алгоритме обследования ВИЧ-инфицированных пациентов с подозрением на туберкулез при поступлении в инфекционный стационар.

Материал и методы. Из сплошной выборки поступавших в отделение ВИЧ-инфицированных пациентов в течение года были отобраны 89 больных, отвечающих следующим критериям: наличие контакта с больным туберкулезом или перенесенный ранее туберкулез в анамнезе; жалобы на кашель, лихорадку, потерю массы тела, ночную потливость; анемию; увеличение характерных для туберкулеза групп лимфатических узлов; результаты рентгенографии и по показаниям – компьютерной томографии органов грудной клетки, ультразвукового исследования, позволяющие подозревать наличие специфического процесса. Пациентам проводили клинический, биохимический анализы крови, клинический анализ мочи, определение вирусной нагрузки ВИЧ, CMV, количества CD4⁺-Т-лимфоцитов, маркеров вирусных гепатитов В и С, антител к *Toxoplasma gondii* в иммуноферментном анализе. Методом бактериоскопии исследовали окрашенные по Цилю–Нильсену мазки крови, мокроты, препараты кала. Методом полимеразной цепной реакции исследовали лаважную жидкость на наличие ДНК и РНК герпесвирусов, *Pneumocystis jiroveci*, грибов рода *Candida*, микоплазмы, возбудителей респираторного хламидиоза, микобактериоза, а в ликворе определяли генетический материал герпесвирусов, грибов рода *Candida*, микобактерий, JC-вируса, токсоплазмы, криптококка.

При наличии синдрома лимфаденопатии выполняли биопсию лимфатического узла с гистологическим исследованием биоптата. LAM-антиген (TB LAM Ag) определяли у пациентов в первой порции мочи утром натощак с помощью тест-полоски производства «Orgenics Ltd» (Израиль). Для подтверждения воспроизводимости положительного результата TB-LAM-тест был проведен у 89 пациентов двукратно с интервалом 24 ч.

Результаты. Диагноз «туберкулез» был выставлен 31 (34,8%) из 89 пациентов, большинство из них были переведены для уточнения диагноза и дальнейшего лечения в противотуберкулезные больницы. TB-LAM-тест был положительным у 18 (20,2%) из 89 включенных в исследование пациентов. Все 18 человек с положительным результатом исследования на LAM-антиген оказались в группе больных ($n=31$), которым был выставлен и подтвержден диагноз активной микобактериальной инфекции (туберкулез или

Ключевые слова:

LAM-антиген;
ВИЧ-инфекция;
туберкулез;
микобактериоз

микобактериоз), что составило 58,1%. У всех пациентов с неподтвержденным диагнозом туберкулеза или микобактериоза результат TB-LAM-теста был отрицательным. Среди 18 пациентов с положительным результатом TB-LAM-теста 17 (94,4%) был выставлен заключительный диагноз туберкулеза или микобактериоза: туберкулез – 15 (88,2%), микобактериоз – 2 (11,8%). 1 пациент выбыл из исследования (окончательный диагноз неизвестен, не состоит на диспансерном учете).

Заключение. У 18 ВИЧ-инфицированных пациентов с положительным результатом TB-LAM-теста в утренней порции мочи в 99,4% случаев был выставлен заключительный диагноз туберкулеза или микобактериоза. TB-LAM-тест – быстрый, специфичный и простой в исполнении метод исследования для выявления микобактериальной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии иммунодефицита.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Набор пациентов и отбор материалов для исследования – Добронравова О.В., Мартынова Н.Н., Смирнов Н.А., Коровин А.В., Сидорук Л.М.; оформление статьи – Максимов С.Л.; редактирование статьи – Максимов С.Л., Кухтевич Е.В., Зими́на В.Н.

Для цитирования: Добронравова О.В., Максимов С.Л., Мартынова Н.Н., Кухтевич Е.В., Зими́на В.Н., Смирнов Н.А., Коровин А.В., Сидорук Л.М. Диагностическое значение выявления LAM-антигена микобактерии туберкулеза в моче больных ВИЧ-инфекцией // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 1. С. 69–76. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-1-69-76>

Статья поступила в редакцию 15.10.2021. **Принята в печать** 10.01.2022.

Diagnostic value of detection of LAM-antigen of mycobacteria tuberculosis in the urine of patients with HIV infection

*Dobronravova O.V.*¹, ¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russian Federation
*Maksimov S.L.*¹,
*Martynova N.N.*²,
*Kukhtevich E.V.*¹, ²Infectious Clinical Hospital No. 2, 105275, Moscow, Russian Federation
*Zimina V.N.*³, ³People's Friendship University of Russia (RUDN University), 117198, Moscow, Russian Federation
*Smirnov N.A.*²,
*Korovin A.V.*²,
*Sidoruk L.M.*²

Tuberculosis, as before, remains one of the main causes of deaths in HIV infected people. The problem of timely diagnosis of tuberculosis is one of the main unsolved health problems. Despite the availability of modern methods for diagnosing tuberculosis, the problem remains acute due to the high frequency of combined pathologies in patients with HIV infection. In recent years, a TB-LAM-test based on the detection of one of the antigenic structures of the *Mycobacterium tuberculosis* cell wall – lipoarabinomannan – in the urine of HIV infected patients has been used to diagnose generalized tuberculosis. Studies have shown that this test has a sensitivity of 67% and a specificity of 95%, and the informative value of the test increases with the progression of immunosuppression.

The aim of the study is to determine the possibility of using the TB-LAM-test in the algorithm of examination of HIV-infected patients with suspected tuberculosis upon admission to an infectious hospital.

Results. A preliminary diagnosis of tuberculosis was made in 31 (34.8%) of 89 patients who were transferred to TB hospitals for further diagnosis and treatment. TB-LAM-test was positive in 18 (20.2%) of 89 patients included in the study. All 18 people with a positive test result for LAM-antigen were in the group of patients who were diagnosed and confirmed with active mycobacterial infection (31 patients) – tuberculosis or mycobacteriosis, which was 58.1%. In all patients with an unconfirmed diagnosis of mycobacterial infection, the result of the TB-LAM-test was negative. Among the patients with a positive result of the TB-LAM-test, 17 (94.4%) out of 18 had a final diagnosis of mycobacterial infection: the diagnosis of tuberculosis was in 15, mycobacteriosis was in 2. One patient dropped out of the study (the final diagnosis is unknown, is not registered at the dispensary).

Conclusion. In 18 HIV infected patients with a positive result of the TB-LAM-test in the morning urine portion, in 99.4% of cases, a final diagnosis of tuberculosis or mycobacteriosis was made. TB-LAM-test is a fast, specific and easy-to-perform research method for detecting mycobacterial infection in HIV infected patients at the stage of immunodeficiency.

Funding. The study had no sponsor support.

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

Keywords:
LAM-antigen;
HIV infection;
tuberculosis;
mycobacteriosis

Contribution. Recruitment of patients and selection of materials for research – Dobronravova O.V., Martynova N.N., Smirnov N.A., Korovin A.V., Sidoruk L.M.; the design of the article – Maksimov S.L.; editing of the article – Maksimov S.L., Kukhtevich E.V., Zimina V.N.

For citation: Dobronravova O.V., Maksimov S.L., Martynova N.N., Kukhtevich E.V., Zimina V.N., Smirnov N.A., Korovin A.V., Sidoruk L.M. Diagnostic value of detection of LAM-antigen of mycobacteria tuberculosis in the urine of patients with HIV infection. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2022; 11 (1): 69–76. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-1-69-76>

Received 15.10.2021. **Accepted** 10.01.2022.

Заболелаемость и смертность в мире от болезней, связанных с ВИЧ-инфекцией, остается высокой. Число людей, живущих с ВИЧ/СПИДом в мире, по данным UNAIDS, к концу 2020 г. составляет 37,7 млн человек (от 30,2 до 45,1 млн с учетом 95% доверительного интервала). За 2020 г. зарегистрировано 680 тыс. (от 480 тыс. до 1 млн) летальных исходов от ВИЧ-ассоциированных заболеваний [1]. По данным государственного доклада «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения в Российской Федерации в 2020 году», зарегистрировано 61 232 новых случаев болезни (показатель заболеваемости – 41,72 на 100 тыс. населения, показатель пораженности – 728,2 на 100 тыс. населения) [2].

В 2019–2020 гг. благодаря значительному увеличению числа больных, получающих антиретровирусную терапию (АРТ), было отмечено снижение смертности и заболеваемости от ВИЧ-инфекции. Основной причиной летальности является туберкулез [2]. На него приходится около $\frac{1}{3}$ случаев смерти больных ВИЧ-инфекцией. За последние годы смертность от туберкулеза среди данной категории больных снизилась, однако часто туберкулез не выявляется при жизни пациента. Около 49% пациентов с ВИЧ/туберкулезом не знают о наличии у них этой коинфекции [1, 3]. Количество умерших от туберкулеза в 2018 г. оценивалось на уровне 1,2 млн человек (1,1–1,3 млн), в том числе умерли 251 тыс. ВИЧ-позитивных (223–281 тыс.) [4]. В 2020 г. от туберкулеза скончались 1,5 млн человек, включая 214 тыс. больных ВИЧ-инфекцией. Согласно прогнозам ВОЗ, в 2021 и 2022 гг. число инфицированных и скончавшихся от этого заболевания будет гораздо выше, так как из-за пандемии COVID-19 в 2020 г. многие заболевшие не смогли обратиться к врачу и им не был выставлен диагноз [5].

Несмотря на развитие современных методов диагностики туберкулеза, проблема своевременной диагностики туберкулеза у людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, является одной из основных нерешенных задач современного здравоохранения и остается острой из-за высокой частоты сочетанных патологий у больных ВИЧ-инфекцией, а также атипичных форм течения туберкулеза у данной категории пациентов. Наличие у ВИЧ-инфицированных сочетанной инфекционной и неинфекционной патологии, способной вызывать симптомы, сходные с клинической картиной туберкулеза, требует проведения обязательной дифференциальной диагностики туберкулеза. Многие оппортунистические заболевания у пациентов с ВИЧ-инфекцией имеют сходную с туберкулезом симптоматику, включая микобактериоз,

пневмоцистоз, цитомегаловирусную (CMV), герпесвирусные инфекции и другие бактериальные/грибковые, лимфо-пролиферативные заболевания и септические состояния [6–11]. От оперативности выполнения и качества диагностических мероприятий, своевременного перевода пациента в профильное лечебное учреждение и раннего начала этиотропной терапии туберкулеза напрямую зависит исход заболевания.

Один из новых методов быстрой диагностики туберкулеза – выявление циркулирующего антигена микобактерий липоарабиноманна (LAM-антигена) в сыворотке крови, ликворе, мокроте и моче [12–14]. LAM-антиген представляет собой липополисахарид клеточной стенки, специфичный для рода *Mycobacterium* [15, 16]. Исследования показали, что определение LAM-антигена в сыворотке крови затруднительно из-за формирования иммунных комплексов; обнаружение LAM-антигена в мокроте возможно только при легочной форме туберкулеза и, обладая высокой чувствительностью (86%), имеет низкую специфичность (15%) из-за перекрестного реагирования с микрофлорой ротовой полости, в том числе из рода *Actinomyces* и *Nocardia* [17]. При подозрении на туберкулез у больного наиболее информативно исследование мочи, в которой LAM-антиген может быть обнаружен при различной локализации туберкулезного поражения в период гематогенной диссеминации процесса [18]. Было установлено, что специфичность выявления LAM-антигена в моче методом LAM-ELISA составляет 95–100% [17, 18]. Максимальную чувствительность тест демонстрировал при выявлении *M. tuberculosis* H37Rv и *M. bovis* [18]. В странах, эндемичных по туберкулезу, продолжают исследования с TB-LAM тестом по ранней диагностике генерализованного туберкулеза и прогностического значения выявления LAM-антигена в моче больных ВИЧ-инфекцией [19, 20].

Наибольшую чувствительность тест показал при наличии выраженного иммунодефицита (количество CD4⁺-Т-лимфоцитов <200 клеток/мкл). Исследования показали, что данный тест обладает чувствительностью примерно в 67% случаев, причем его информативность увеличивается по мере прогрессирования иммуносупрессии [21]. Систематическое тестирование мочи на LAM-антиген среди амбулаторных ВИЧ-инфицированных пациентов, не принимающих АРТ, с количеством CD4⁺-Т-лимфоцитов <100 клеток/мкл выявило случаи туберкулеза, которые не были диагностированы в условиях обычной практики [22], в том числе у прошедших скрининг на туберкулез с отрицательным результатом по клиническим симптомам, микроскопии

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование ($n=89$)

Характеристика пациентов	Частота, абс. (%)
Получали АРТ более 3 мес до госпитализации	2 (2,3)
Получали АРТ менее 3 мес до госпитализации	6 (6,8)
Получали и прервали прием АРТ	27 (30,3)
Не получали АРТ	18 (20,2)
АРТ назначена впервые в ходе текущей госпитализации	28 (31,5)
Принимали АРТ нерегулярно	5 (5,5)
Изменение схемы АРТ до госпитализации в связи с развитием резистентности к АРВ-препаратам	3 (3,4)
Туберкулез в анамнезе	25 (28,1)
Наличие контакта с больным туберкулезом (при отсутствии туберкулеза в анамнезе)	14 (15,7)

Примечание. АРТ – антиретровирусная терапия; АРВ-препараты – антиретровирусные препараты.

и Xpert MTB/RIF¹ тесту [23]. Исследование с пробой первой утренней порции мочи может повысить чувствительность LAM-теста у госпитализированных пациентов [24].

ТВ-LAM-тест очень прост в использовании, не требует дополнительного лабораторного оборудования, что позволяет ставить предположительный диагноз туберкулеза в кратчайшие сроки. Тест на обнаружение липоарабиноманнана был рекомендован Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для диагностики туберкулеза у ВИЧ-положительных взрослых госпитализированных пациентов с признаками и симптомами туберкулеза (легочного и/или внелегочного) с количеством CD4⁺-Т-лимфоцитов ≤ 100 клеток/мкл в 2015 г. [25]. В настоящее время единственным коммерческим тестом для определения LAM-антигена в моче является тест-полоска Alere Determine™ TB LAM Ag, США [26].

Цель исследования – определение возможности применения ТВ-LAM-теста в алгоритме обследования ВИЧ-инфицированных пациентов с подозрением на туберкулез при поступлении в инфекционный стационар.

Материал и методы

Проведено проспективное контролируемое нерандомизированное исследование на базе ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ. Из сплошной выборки поступивших в отделение ВИЧ-инфицированных пациентов в течение года были отобраны 89 больных, отвечающих следующим критериям: наличие контакта с больным туберкулезом или перенесенный туберкулез в анамнезе; жалобы на кашель, лихорадку, потерю массы тела, ночную потливость; анемию; увеличение характерных для туберкулеза групп лимфатических узлов; резуль-

таты рентгенографии/компьютерной томографии органов грудной клетки, ультразвуковые исследования, позволяющие подозревать наличие специфического процесса.

Пациентам в отделении проводили клинический, биохимический анализы крови, клинический анализ мочи, определение вирусной нагрузки ВИЧ, CMV, количества CD4⁺-Т-лимфоцитов, маркеров вирусных гепатитов В и С, антител к *Toxoplasma gondii* в иммуноферментном анализе. Методом бактериоскопии исследовали окрашенные по Цилю–Нильсену мазки крови, мокроты, препараты кала.

В ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора методом полимеразной цепной реакции исследовали лаважную жидкость на наличие ДНК и РНК герпесвирусов, *Pneumocystis jiroveci*, грибов рода *Candida*, микоплазмы, возбудителей респираторного хламидиоза, микобактериоза, а в ликворе определяли генетический материал герпесвирусов, грибов рода *Candida*, микобактерий, JC-вируса, токсоплазмы, криптококка.

Всем пациентам проведены рентгенография, и по показаниям, компьютерная томография органов грудной клетки. При наличии синдрома лимфаденопатии выполняли биопсию лимфатического узла с гистологическим исследованием биоптата.

Использование теста на LAM-антиген в клинической практике не зарегистрировано на территории России. Для проведения исследования было получено разрешение Межвузовского комитета по этике и локального этического комитета ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

LAM-антиген (ТВ LAM Ag) определяли у пациентов в первой порции мочи утром натошак с помощью тест-полоски производства Orgenics Ltd, Израиль. Для подтверждения воспроизводимости положительного результата ТВ-LAM-тест был проведен у 89 пациентов двукратно с интервалом 24 ч.

Статистическая обработка проведена с помощью программы Microsoft Office Excel (Microsoft, США). Определяли средние величины (M), ошибку средней ($\pm m$), медиану (Me), рассчитывали экстенсивные показатели. Различия с учетом t -критерия Стьюдента считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для уточнения клинической стадии ВИЧ-инфекции использована классификация, принятая в Российской Федерации [27], согласно которой с учетом результатов обследования и наличия оппортунистических (вторичных) заболеваний, пациенты распределились следующим образом: 3-я стадия – 1 человек, 4А – 1, 4Б – 2, 4В – 85 человек. Возраст 89 пациентов с ВИЧ-инфекцией, включенных в исследование, составил от 24 лет до 61 года (средний возраст $37,5 \pm 7,17$). Некоторые анамнестические данные пациентов представлены в табл. 1.

¹ Тест Xpert MTB/RIF проводят на аппарате GeneXpert (полимеразная цепная реакция в реальном времени). Тест позволяет в течение 2 ч определить наличие ДНК микобактерий туберкулеза в пробе биологического материала и устойчивость к рифампицину. – Прим. ред.

Таблица 2. Вирусная нагрузка и количество CD4⁺-Т-лимфоцитов у пациентов в зависимости от предшествующего приема антиретровирусной терапии (АРТ), *M±m*

Сроки АРТ	Количество CD4 ⁺ -Т-лимфоцитов, клеток/мкл	РНК ВИЧ, копий/мл
Получали АРТ более 3 мес до госпитализации (n=2)	171,5±37,7	<20/не определяется
Получали АРТ менее 3 мес до госпитализации (n=6)	142,67±144,7	137 205±167 182
Получали, но прервали прием АРТ (n=27)	113,04±116,5	382 384±422 603
АРТ назначена впервые (n=49)	68,37±78,9	537 493±731 877
Принимали АРТ нерегулярно (n=5)	66,2±66,45	278 114±582 590

Большинство пациентов, вошедших в исследование, были мужского пола (70,8%). Около половины имели опыт приема АРТ (43 из 89; 48,3%), однако только 8 (8,98%) человек на момент поступления в стационар постоянно принимали антиретровирусные препараты. Оставшейся 1/3 (31,5%) пациентов АРТ была назначена в ходе текущей госпитализации.

У ВИЧ-инфицированных при госпитализации был выявлен глубокий иммунодефицит: количество CD4⁺-Т-лимфоцитов составляло 89,07±97,2 клеток/мкл (*Me* = 62, *min* – 0, *max* – 476 клеток/мкл). У большинства из них (62 из 89; 69,7%) количество CD4⁺-Т-лимфоцитов находилось в диапазоне от 0 до 100 клеток/мкл, у 20 (22,5%) – от 100 до 200 клеток/мкл, у 7 (7,8%) – ≥200 клеток/мкл.

При поступлении в стационар вирусная нагрузка в подавляющем числе случаев была высокой: РНК ВИЧ в плазме крови у обследованных составляла 415 606±607 529 копий/мл (*Me* = 181 310). Вирусная нагрузка и количество CD4⁺-Т-лимфоцитов у пациентов в зависимости от предшествующего приема АРТ представлены в табл. 2.

По количеству CD4⁺-Т-лимфоцитов пациентов с впервые начатой АРТ и теми, кто принимал терапию нерегулярно, условно можно объединить в одну группу, так как к моменту поступления в стационар они имели примерно одинаково низкое число CD4⁺-Т-лимфоцитов и высокую вирусную нагрузку РНК ВИЧ в сыворотке крови. У пациентов, не получавших (прервавших) или принимавших нерегулярно АРТ, количество CD4⁺-Т-лимфоцитов было значительно меньше, чем у больных на АРТ, даже в случаях, когда ее продолжительность была менее 3 мес.

Длительность ВИЧ-инфекции составляла 8,3±5,21 года. Истинный срок инфицирования и давность течения ВИЧ-инфекции у пациентов в большинстве случаев определить невозможно, так как выявление антител к ВИЧ и постановка диагноза часто происходили уже на поздних стадиях болезни. Например, 8 пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией имели признаки глубокого иммунодефицита (CD4⁺-Т-лимфоцитов <105 клеток/мкл), что предполагает длительность течения заболевания около 8–10 лет. Тем не менее продолжительность течения ВИЧ-инфекции была рассчитана с учетом первой даты положительного результата исследования сыворотки крови на антитела к ВИЧ в иммунном блоте.

Согласно данным эпидемиологического анамнеза, туберкулез ранее перенесли 25 (22,3%) человек, а 14 (12,6%) человек имели контакт с больным туберкулезом.

По результатам комплексного обследования в инфекционном стационаре предварительный диагноз «туберкулез» был выставлен 31 (34,8%) из 89 пациентов, большинство из них были переведены для уточнения диагноза и дальней-

шего лечения в противотуберкулезные больницы. В группах наблюдения: ВИЧ-инфицированные с подтвержденным туберкулезом (*n*=31) и имевшие клинические признаки без подтверждения диагноза «туберкулез» (*n*=58), преобладали мужчины (67,2 и 77,4% соответственно), средний возраст пациентов составил 37,9±7,5 и 36,7±6,65 года соответственно.

Установлено, что в группе пациентов с верифицированным диагнозом «туберкулез» и в группе с исключенным диагнозом статистически значимых различий по числу получавших и не получавших/прервавших АРТ пациентов, а также по уровню вирусной нагрузки (447 719±687 832 и 415 606±406 874 копий/мл соответственно) и количеству CD4⁺-Т-лимфоцитов (90,71±100,8 и 88,19±96,1 соответственно) не выявлено, *p*>0,05.

Результаты TB-LAM теста были положительными у 18 (20,2%) из 89 включенных в исследование пациентов. Все 18 человек с положительным результатом исследования на ЛАМ-антиген оказались в группе больных (*n*=31), которым был выставлен и подтвержден диагноз активной микобактериальной инфекции (туберкулез или микобактериоз), что составило 58,1%. У всех пациентов с неподтвержденным диагнозом микобактериальной инфекции результат TB-LAM теста был отрицательным.

Среди 18 пациентов с положительным TB-LAM-тестом 12 были переведены в туберкулезные больницы, 3 из 6 больных скончались до перевода в специализированный стационар, 1 выписан под наблюдение врача по собственному желанию, данные о результатах дальнейшего обследования и лечения отсутствуют (пациент более не поступал в отделения клиники, окончательный диагноз неизвестен); 1 больная выписана с диагнозом «микобактериоз», подтвержденным лабораторно; 1 пациент отказался от перевода в туберкулезную больницу. У отказавшегося от перевода в туберкулезную больницу пациента предварительный диагноз «туберкулез» был подтвержден при наблюдении в диспансере по месту жительства, пациент получил курс противотуберкулезной терапии амбулаторно и выздоровел.

Аутопсию 3 умерших в стационаре пациентов с подозрением на туберкулез не проводили из-за отказа родственников, заключительный диагноз «генерализованный туберкулез» был выставлен комиссионно на основании анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных.

Из переведенных в туберкулезные больницы 12 пациентов с положительным результатом TB-LAM-теста у 10 диагноз туберкулеза был подтвержден, 1 пациенту был выставлен диагноз «микобактериоз», 1 пациент с отрицательными результатами исследования крови, мочи, мокроты, лаважной

жидкости на микобактерии туберкулеза был возвращен в инфекционный стационар для дообследования. После гистологического исследования биоптата внутрибрюшных лимфатических узлов обследование завершилось подтверждением диагноза «туберкулез».

Следует отметить, что для данного теста недоступна видовая идентификация микобактерий. TB-LAM-тест был положительным у больных микобактериозом, что расценено как ложноположительный результат [28], однако существует истинная перекрестная реактивность с возбудителем микобактериоза [29]. С одной стороны, это снижает специфичность при использовании TB-LAM-теста для внутривидового разделения микобактерий, а с другой – имеет значение для направления пациента в профильный стационар для более детального обследования и раннего начала противотуберкулезной терапии.

Установлено, что при подозрении на туберкулез наиболее информативным является исследование мочи, в которой LAM-антиген может быть обнаружен при различной локализации туберкулезного поражения в период гематогенной диссеминации процесса [18]. Данный метод демонстрировал увеличение чувствительности по мере прогрессирования иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией – чем более выражен иммунодефицит, тем чаще имела место гематогенная диссеминация микобактерии туберкулеза и, как следствие, фильтрация поверхностного LAM-антигена микобактерии в мочу, особенно у больных с количеством CD4⁺-Т-лимфоцитов <200 клеток/мкл [17]. По данным R. Wood и соавт., на показатель чувствительности метода не влияют возраст, пол и наличие или отсутствие туберкулезного поражения легких, а также прием АРТ либо протеинурия [30]. Учитывая эти данные, вероятно, тест для выявления LAM-антигена в моче наиболее целесообразно проводить при подозрении на туберкулез больным ВИЧ-инфекцией с количеством CD4⁺-Т-лимфоцитов <200 клеток/мкл.

Анализ мочи на LAM-антиген с отрицательным результатом исследования мазка мокроты у тяжелобольных госпитализированных пациентов с коинфекцией туберкулез/ВИЧ и выраженной иммуносупрессией позволяет немедленно поставить правильный диагноз у 1/3 пациентов, получавших эмпирическое лечение. Более того, этот тест, представляя собой быстрый альтернативный метод диагностики, потенциально может уменьшить чрезмерное использование антибиотиков у таких пациентов [31]. Применение теста на LAM-антиген особенно привлекательно из-за высокой дополнительной диагностической эффективности и низкой дополнительной стоимости по сравнению с другими методами диагностики, что является убедительным аргументом в пользу расширения его использования, особенно в регионах с высоким бременем ВИЧ и туберкулеза [32].

Заключение

В ходе проведенного проспективного контролируемого нерандомизированного исследования установлено, что 18 ВИЧ-инфицированным пациентам с положительным результатом TB-LAM теста в 99,4% случаев был выставлен заключительный диагноз микобактериальной инфекции: туберкулез 15 (88,2%), микобактериоз 2 (11,8%). 1 пациент выбыл из исследования (окончательный диагноз неизвестен, не состоит на диспансерном учете).

Таким образом, TB-LAM-тест представляет собой быстрый, специфичный и простой в исполнении метод исследования для выявления активной микобактериальной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии иммунодефицита, особенно с количеством CD4⁺-Т-лимфоцитов ≤100 клеток/мкл. Данный метод диагностики позволяет выявить туберкулез или микобактериоз в ранние сроки госпитализации, сокращая до минимума время пребывания таких пациентов в непрофильном стационаре и укорачивая сроки до назначения этиотропной терапии.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Добронравова Ольга Валерьевна (Olga V. Dobronravova) – аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: haki14-88@yandex.ru

Максимов Семен Леонидович (Semen L. Maksimov) – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: maximov_s@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6093-4380>

Мартынова Наталья Николаевна (Natalia N. Martynova) – кандидат медицинских наук, заведующий отделением ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, Москва, Российская Федерация

E-mail: nmartynova21@yandex.ru

Кухтевич Евгения Вячеславовна (Evgeniya V. Kukhtevich) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: evgeniya_06-06@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0374-8861>

Зими́на Вера Николаевна (Vera N. Zimina) – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии ФГАУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация

E-mail: vera-zim@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3726-9022>

Смирнов Никита Алексеевич (Nikita A. Smirnov) – врач ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, Москва, Российская Федерация

E-mail: trucame4u@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-4991-3241>

Коровин Артем Владимирович (Artem V. Korovin) – врач ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, Москва, Российская Федерация

E-mail: prostocor@mail.ru

Сидорук Людмила Михайловна (Lyudmila M. Sidoruk) – врач ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, Москва, Российская Федерация

E-mail: lusyaka_luu_angel@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Информационный бюллетень – Глобальная статистика ВИЧ за 2020 год. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с.
3. HIV-associated tuberculosis increases in Europe/ <http://www.who.int/hiv/mediacentre/news/hiv-associated-tb-increase-europe/en/>
4. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом. Резюме ВОЗ 2019 г. [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2019_ExecutiveSummary_ru.pdf?ua=1
5. Организация Объединенных Наций. Новости ООН. 14 октября 2021 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://news.un.org>
6. Huang L., Crothers K. HIV-associated opportunistic pneumonias. *Respirology*. 2009; 14 (4): 474–485.
7. Machuca I., Vidal E., de la Torre-Cisneros J., Rivero-Román A. Tuberculosis in immunosuppressed patients // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2017. pii: S0213-005X(17)30303-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.009>
8. Álvarez Barreneche M.F., Restrepo Castro C.A., Hidrón Botero A., Villa Franco J.P. et al. Hospitalization causes and outcomes in HIV patients in the late antiretroviral era in Colombia // *AIDS Res. Ther.* 2017. Vol. 14, 1. P. 60.
9. Green S., Kong V.Y., Laing G.L. et al. The effect of stage of HIV disease as determined by CD4 count on clinical outcomes of surgical sepsis in South Africa // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2017. Vol. 99, N 6 P. 459–463.
10. Cingolani A., Cozzi Lepri A., Teofili L. et al. ICONA Foundation Study group. Survival and predictors of death in people with HIV – associated lymphoma compared to those with a diagnosis of lymphoma in general population // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, N 10. P. e0186549. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186549>; eCollection 2017.
11. Martínez-Sanz J., Lago-Gómez M.R., Rodríguez-Zurita M.E. et al. Epidemiological, clinical, microbiological and therapeutic differences in tuberculosis disease in patients with and without HIV infection // *Med. Clin. (Barc)*. 2017. pii: S0025-7753(17)30821-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.10.021>
12. Hamasur B., Bruchfeld J., Haile M. et al. Rapid diagnosis of tuberculosis by detection of mycobacterial lipoarabinomannan in urine // *J. Microbiol. Methods*. 2001. Vol. 45. P. 41–52.
13. Pereira Arias-Bouda L.M., Nguyen L.N., Ho L.M. et al. Development of antigen detection assay for diagnosis of tuberculosis using sputum samples // *J. Clin. Microbiol.* 2000. Vol. 38. P. 2278–2283.
14. Tessema T.A., Bjune G., Assefa G. et al. Clinical and radiological features in relation to urinary excretion of lipoarabinomannan in Ethiopian tuberculosis patients // *Scand. J. Infect. Dis.* 2002. Vol. 34. P. 167–171.
15. Daffe M., Draper P. The envelope layers of mycobacteria with reference to their pathogenicity // *Adv. Microb. Physiol.* 1998. Vol. 39. P. 131–203.
16. Lee R.E., Brennan P.J., Besra G.S. Mycobacterium tuberculosis cell envelope // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1996. Vol. 215. P. 1–27.
17. Dheda K., Davids V., Lenders L. et al. Clinical utility of a commercial LAM-ELISA assay for TB diagnosis in HIV-infected patients using urine and sputum samples // *PLoS ONE*. 2010. Vol. 5, N 3. P. 1–8.
18. Boehme C., Molokovab E., Minjac F. et al. Detection of mycobacterial lipoarabinomannan with an antigen-capture ELISA in unprocessed urine of Tanzanian patients with suspected tuberculosis // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2005. Vol. 99, N 12. P. 893–900.
19. d'Elia A., Evans D., McNamara L. et al. Predictive and prognostic properties of TB-LAM among HIV-positive patients initiating ART in Johannesburg, South Africa // *Pan. Afr. Med. J.* 2015. Vol. 22. P. 4. DOI: <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.22.4.6075>; eCollection 2015
20. Gupta-Wright A., Fielding K.L., van Oosterhout J.J. et al. Rapid urine-based screening for tuberculosis to reduce AIDS-related mortality in hospitalized patients in Africa (the STAMP trial): study protocol for a randomised controlled trial // *BMC Infect. Dis.* 2016. Vol. 16, N 1. P. 501. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1837-z>
21. Lawn S.D., Kerkhoff A.D., Vogt M., Wood R. High diagnostic yield of tuberculosis from screening urine samples from HIV-infected patients with advanced immunodeficiency using the Xpert MTB/RIF assay // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2012. Vol. 60, N 3. P. 289–294.
22. Kerkhoff A.D., Longley N., Kelly N. et al. Determine TB-LAM point-of-care tuberculosis assay predicts poor outcomes in outpatients during their first year of antiretroviral therapy in South Africa // *BMC Infect. Dis.* 2020. Vol. 20, N 1. P. 1–13.
23. Matoga M.M., Bisson G.P., Gupta A. et al. Urine lipoarabinomannan testing in adults with advanced human immunodeficiency virus in a trial of empiric tuberculosis therapy // *Clin. Infect. Dis.* 2021. Vol. 73, N 4. P. e870–e877. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab179>
24. Gina Ph., Randall Ph.J., Muchinga T.E. et al. Early morning urine collection to improve urinary lateral flow LAM assay sensitivity in hospitalised patients with HIV-TB co-infection // *BMC Infect. Dis.* 2017. Vol. 17, N 1. P. 1–6.
25. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV. Policy guidance. World Health Organization, 2015. P. 1–62.
26. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update. World Health Organization, 2019. 1–27.
27. Приказ Минздрава России от 17.03.2006 № 166 «Об утверждении Инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией».
28. Reither K., Saathoff E., Jung J. et al. Low sensitivity of a urine LAM-ELISA in the diagnosis of pulmonary tuberculosis // *BMC Infect. Dis.* 2009. Vol. 9. P. 141. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-141>
29. Qvist T., Johansen I.S., Pressler T. et al. Urine lipoarabinomannan point-of-care testing in patients affected by pulmonary nontuberculous mycobacteria – experiences from the Danish Cystic Fibrosis cohort study // *BMC Infect. Dis.* 2014. Vol. 14. P. 655. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-014-0655-4>; PMID: 25471640.
30. Wood R., Racow K., Bekker L. G. et al. Lipoarabinomannan in urine during tuberculosis treatment: association with host and pathogen factors and mycobacteriuria // *BMC Infect. Dis.* 2012. Vol. 12. P. 47. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-47>
31. Mthiyane T., Peter J., Allen J. et al. Urine lipoarabinomannan (LAM) and antimicrobial usage in seriously-ill HIV-infected patients with sputum smear-negative pulmonary tuberculosis // *J. Thorac. Dis.* 2019. Vol. 11, N 8. P. 3505–3514.
32. Reddy K.P., Gupta-Wright A., Fielding K.L. et al. Cost-effectiveness of urine-based tuberculosis screening in hospitalised patients with HIV in Africa: a microsimulation modelling study // *Lancet Glob. Health.* 2019. Vol. 7, N 2. P. e200–e208. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30436-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30436-4)

REFERENCES

1. Global HIV & AIDS statistics – Fact sheet (<https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>).
2. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2021: 256 p. (in Russian)
3. HIV-associated tuberculosis increases in Europe/ <http://www.who.int/hiv/mediacentre/news/hiv-associated-tb-increase-europe/en/>
4. Report on the global fight against tuberculosis. WHO summary 2019. URL : https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2019_ExecutiveSummary_ru.pdf?ua=1 (in Russian)
5. United Nations. UN news. October 14, 2021. <https://news.un.org> (in Russian)
6. Huang L., Crothers K. HIV-associated opportunistic pneumonias. *Respirology*. 2009; 14 (4): 474–85.
7. Machuca I., Vidal E., de la Torre-Cisneros J., Rivero-Román A. Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017; pii: S0213-005X(17)30303-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.009>
8. Álvarez Barreneche M.F., Restrepo Castro C.A., Hidrón Botero A., Villa Franco J.P., et al. Hospitalization causes and outcomes in HIV patients in the late antiretroviral era in Colombia. *AIDS Res Ther.* 2017; 14 (1): 60.
9. Green S., Kong V.Y., Laing G.L. et al. The effect of stage of HIV disease as determined by CD4 count on clinical outcomes of surgical sepsis in South Africa. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017; 99 (6): 459–63.

10. Cingolani A., Cozzi Lepri A., Teofili L. et al. ICONA Foundation Study group. Survival and predictors of death in people with HIV – associated lymphoma compared to those with a diagnosis of lymphoma in general population. *PLoS One*. 2017; 12 (10): e0186549. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186549>; eCollection 2017.
11. Martínez-Sanz J., Lago-Gómez M.R., Rodríguez-Zurita M.E., et al. Epidemiological, clinical, microbiological and therapeutic differences in tuberculosis disease in patients with and without HIV infection. *Med Clin (Barc)*. 2017; pii: S0025-7753(17)30821-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.10.021>
12. Hamasur B., Bruchfeld J., Haile M. et al. Rapid diagnosis of tuberculosis by detection of mycobacterial lipoarabinomannan in urine. *J Microbiol Methods*. 2001; 45: 41–52.
13. Pereira Arias-Bouda L.M., Nguyen L.N., Ho L.M., et al. Development of antigen detection assay for diagnosis of tuberculosis using sputum samples. *J Clin Microbiol*. 2000; 38: 2278–83.
14. Tessema T.A., Bjuene G., Assefa G., et al. Clinical and radiological features in relation to urinary excretion of lipoarabinomannan in Ethiopian tuberculosis patients. *Scand J Infect Dis*. 2002; 34: 167–71.
15. Daffe M., Draper P. The envelope layers of mycobacteria with reference to their pathogenicity. *Adv Microb Physiol*. 1998; 39: 131–203.
16. Lee R.E., Brennan P.J., Besra G.S. Mycobacterium tuberculosis cell envelope. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1996; 215: 1–27.
17. Dheda K., Davids V., Lenders L., et al. Clinical utility of a commercial LAM-ELISA assay for TB diagnosis in HIV-infected patients using urine and sputum samples. *PLoS ONE*. 2010; 5 (3): 1–8.
18. Boehmea C., Molokovab E., Minjac F., et al. Detection of mycobacterial lipoarabinomannan with an antigen-capture ELISA in unprocessed urine of Tanzanian patients with suspected tuberculosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2005; 99 (12): 893–900.
19. d'Elia A., Evans D., McNamara L., et al. Predictive and prognostic properties of TB-LAM among HIV-positive patients initiating ART in Johannesburg, South Africa. *Pan Afr Med J*. 2015; 22: 4. DOI: <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.22.4.6075>; eCollection 2015.
20. Gupta-Wright A., Fielding K.L., van Oosterhout J.J., et al. Rapid urine-based screening for tuberculosis to reduce AIDS-related mortality in hospitalized patients in Africa (the STAMP trial): study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2016; 16 (1): 501. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1837-z>
21. Lawn S.D., Kerkhoff A.D., Vogt M., Wood R. High diagnostic yield of tuberculosis from screening urine samples from HIV-infected patients with advanced immunodeficiency using the Xpert MTB/RIF assay. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 60 (3): 289–94.
22. Kerkhoff A.D., Longley N., Kelly N., et al. Determine TB-LAM point-of-care tuberculosis assay predicts poor outcomes in outpatients during their first year of antiretroviral therapy in South Africa. *BMC Infect Dis* 2020; 20 (1): 1–13.
23. Matoga M.M., Bisson G.P., Gupta A., et al. Urine lipoarabinomannan testing in adults with advanced human immunodeficiency virus in a trial of empiric tuberculosis therapy. *Clin Infect Dis*. 2021; 73 (4): e870–7. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab179>
24. Gina Ph., Randall Ph.J., Muchinga T.E., et al. Early morning urine collection to improve urinary lateral flow LAM assay sensitivity in hospitalised patients with HIV-TB co-infection. *BMC Infect Dis*. 2017; 17 (1): 1–6.
25. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and creening of active tuberculosis in people living with HIV. Policy guidance. World Health Organization, 2015; 1–62.
26. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update. World Health Organization, 2019; 1–27.
27. Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia dated March 17, 2006 No. 166 “On approval of the Instructions for filling out the annual form of the federal state statistical observation No. 61 “Information on the contingents of patients with HIV infection”. (in Russian)
28. Reither K., Saathoff E., Jung J., et al. Low sensitivity of a urine LAM-ELISA in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2009; 9: 141. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-141>
29. Qvist T., Johansen I.S., Pressler T., et al. Urine lipoarabinomannan point-of-care testing in patients affected by pulmonary nontuberculous mycobacteria – experiences from the Danish Cystic Fibrosis cohort study. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 655. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-014-0655-4>; PMID: 25471640.
30. Wood R., Racow K., Bekker L.G., et al. Lipoarabinomannan in urine during tuberculosis treatment: association with host and pathogen factors and mycobacteriuria. *BMC Infect Dis*. 2012; 12: 47. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-47>
31. Mthiyane T., Peter J., Allen J., et al. Urine lipoarabinomannan (LAM) and antimicrobial usage in seriously-ill HIV-infected patients with sputum smear-negative pulmonary tuberculosis. *J Thorac Dis*. 2019; 11 (8): 3505–14.
32. Reddy K.P., Gupta-Wright A., Fielding K.L., et al. Cost-effectiveness of urine-based tuberculosis screening in hospitalised patients with HIV in Africa: a microsimulation modelling study. *Lancet Glob Health*. 2019; 7 (2): e200–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30436-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30436-4)