

## ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ НА ПОЗДНЕЙ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

А. В. ДУДЧЕНКО<sup>1,2</sup>, Н. Л. КАРПИНА<sup>1</sup>, М. М. АВЕРБАХ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

<sup>2</sup>Туберкулезная больница им. А. Е. Рабухина ДЗМ г. Москвы, Москва, Россия

Проанализирована значимость уровня липоарабиноманнана (ЛАМ) в сыворотке крови для подтверждения наличия туберкулеза у 106 пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции. У 63/106 (59,4%) человек туберкулез был диагностирован на основании клинических данных. У пациентов с сочетанной патологией (ВИЧ-и + ТБ) показано достоверно более высокое содержание ЛАМ в сыворотке крови по сравнению с пациентами с ВИЧ-инфекцией ( $13,75 \pm 1,5$  пг/мл; CI  $\pm 2,97$  и  $7,49 \pm 0,5$  пг/мл; CI  $\pm 0,96$ , соответственно;  $P = 0,000163$ ). Чувствительность теста по определению уровня ЛАМ в сыворотке крови у пациентов с ВИЧ-инфекцией в целом составила 85,7%, а специфичность – 79,1%. Установлено, что на уровень содержания ЛАМ в сыворотке крови пациентов ВИЧ-и + ТБ не влияют факторы распространенности специфического поражения органов дыхания (положительный результат ЛАМ-теста при распространенном и локальном поражении органов дыхания составил 86% (37/43) и 85% наблюдений (17/20) соответственно) и наличия бактериовыделения (положительный результат ЛАМ-теста у пациентов с бактериовыделением и без бактериовыделения составил 89,2% (33/37) и 76,9% (20/26) соответственно). Доля положительных результатов при определении ЛАМ в сыворотке крови составила 87,5% наблюдений (54/63), при постановке кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – всего 14,3% наблюдений (9/63). Представленные результаты позволяют сделать вывод о целесообразности определения ЛАМ сыворотки крови у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции. Информативность ЛАМ-теста возрастает в зависимости от нарастания иммунодефицита и приобретает диагностическую значимость при уровне  $CD4^+ < 200$  кл/мкл.

*Ключевые слова:* туберкулез, ВИЧ-инфекция, иммунодиагностика, липоарабиноманнан

*Для цитирования:* Дудченко А. В., Карпина Н. Л., Авербах М. М. Возможности иммунодиагностики туберкулеза у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 4. – С. 52-57. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-4-52-57

## OPPORTUNITIES OF IMMUNODIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS IN THE PATIENTS AT ADVANCED STAGES OF HIV INFECTION

A. V. DUDCHENKO<sup>1,2</sup>, N. L. KARPINA<sup>1</sup>, M. M. AVERBAKH<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Rabukhin Tuberculosis Hospital, Moscow, Russia

The significance of lipoarabinomannan (LAM) level in blood serum for the confirmation of tuberculosis was analyzed in 106 patients at the advanced stages of HIV infection. In 63 of 106 (59.4%) persons tuberculosis was diagnosed based on clinical signs. Patients with co-infection (HIV/TB) had confidently higher level of LAM in their blood serum versus HIV patients ( $13.75 \pm 1.5$  pg/ml; CI  $\pm 2.97$  and  $7.49 \pm 0.5$  pg/ml; CI  $\pm 0.96$ , respectively;  $P = 0.000163$ ). In general, sensitivity of the test of LAM level in blood serum of HIV patients made 85.7%, and specificity made 79.1%. It was found out that in TB/HIV patients, LAM level in blood serum was not influenced by such factors as extent of tuberculous lesions in respiratory organs (a positive result of LAM test in case of disseminated and local respiratory lesions was in 86% (37/43) and 85% of cases (17/20) respectively) and bacillary excretion (a positive result of LAM test in case of bacillary excretion and without was in 89.2% (33/37) and 76.9% (20/26) of cases respectively). The part of positive results when performing LAM test was in 87.5% of cases (54/63), while results of skin test with tuberculous recombinant allergen were positive only in 14.4% (9/63). The presented results allow concluding than it would be sensible to test LAM level in blood serum in the patients at the advanced stage of HIV infection. The informativeness of LAM test increases depending as the immune deficiency progresses and it becomes a valuable diagnostic tool at the level of  $CD4 < 200$  cells per mcl.

*Key words:* tuberculosis, HIV infection, immunodiagnostics, lipoarabinomannan

*For citations:* Dudchenko A.V., Karpina N.L., Averbakh M.M. Opportunities of immunodiagnostics of tuberculosis in the patients at advanced stages of HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 4, P. 52-57. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-4-52-57

Несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом населения Российской Федерации, ситуация по туберкулезу среди ВИЧ-инфицированных остается напряженной, прогрессирование ВИЧ-инфекции нередко приводит к развитию туберкулеза [6]. Известно, что диагностика туберкулеза основывается на комплексе клинико-рентгенологических, микробиологических, иммунологических методов исследования. Однако при выраженных нарушениях клеточного иммунитета, которые наблюдаются у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, типичные проявления туберкулезной инфекции

отсутствуют, а вероятность обнаружения микобактерий туберкулеза в диагностическом материале значительно снижается [1, 2]. В данных условиях особое внимание уделяется иммунологическим тестам: кожному (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным) и лабораторным тестам (QuantiFERON-TB GoldIn-Tube, T-SPOT TB), которые обладают высокой чувствительностью и специфичностью в случаях отсутствия снижения количества Т-клеток в периферической крови [1-3, 5, 10]. Вместе с тем при снижении иммунного статуса информативность иммунологических тестов

недостаточна, так процент положительных результатов T-SPOT TB у пациентов с количеством CD4<sup>+</sup> Т-клеток от 50 кл/мкл и более достоверно выше таковых у пациентов с содержанием CD4<sup>+</sup> Т-клеток менее 50 кл/мкл (81,1% против 9,1%) [1, 2].

Учитывая вышеизложенное, в настоящее время вопросы диагностики туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции не утратили своей актуальности. Так, по данным ряда авторов, для диагностики туберкулеза у ВИЧ-позитивных лиц используют определение липоарабиноманна (ЛАМ), являющегося одним из основных структурных компонентов клеточной стенки микобактерий и представляющего собой смесь высокомолекулярных липополисахаридов (полимеры арабинозы и маннозы с диацилглицериновыми производными пальмитиновой и туберкулостеариновой кислот) [7, 8]. По данным литературы установлена диагностическая значимость определения ЛАМ в моче для выявления туберкулеза у ВИЧ-позитивных лиц, но было отмечено, что эффективность диагностики зависела от степени поражения туберкулезом ткани почек [8, 9, 11].

Проведенный анализ данных литературы об иммунодиагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией показал, что данных об эффективности определения ЛАМ в сыворотке крови методом ИФА у пациентов данной категории нет.

Цель исследования: определение возможности и значимости выявления ЛАМ сыворотки крови в диагностике туберкулеза у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции.

### Материалы и методы

Обследовано 106 пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции: 4Б – в 41,5% (44/106) и 4В – в 58,5% (62/106), находившихся на обследовании в Клинической инфекционной больнице № 2 (КИБ № 2 г. Москва) и Туберкулезной больнице № 3 им. А. Е. Рабухина Департамента здравоохранения г. Москвы по поводу интоксикационного синдрома и впервые выявленных изменений в легких. Среди обследованных мужчин было 65/106 (61,3%), женщин – 41/106 (38,7%). Возраст пациентов варьировал от 19 до 62 лет, с преобладанием лиц молодого и среднего возраста 67/106 (63,2%), что определило социальную значимость проблемы.

Критерии включения в исследование: ВИЧ-инфицированные в возрасте 18 лет и старше, имеющие симптомы вторичных заболеваний, с впервые выявленными изменениями в легких, независимо от количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. Критерии исключения из исследования: пациенты с ВИЧ-инфекцией с хроническими формами туберкулеза и рецидивами туберкулеза.

При сборе анамнеза жизни и заболевания установлено, что на момент обследования в КИБ № 2 ВИЧ-инфекция была впервые выявлена у 23/106

(21,7%) человек. У 32/106 (30,2%) ВИЧ-инфекция обнаружена более 10 лет назад, антиретровирусную терапию (АРВТ) получали только 11/106 (10,4%) человек.

Клинико-лабораторное обследование пациентов включало клинический и биохимический анализ крови. Для обнаружения возбудителя туберкулеза применены микробиологические методы исследования диагностического материала (мокрота, бронхоальвеолярный смыв, спинномозговая жидкость): люминесцентная микроскопия, культуральные методы (посевы на твердые или жидкие – Versa TREK среды), молекулярно-генетическое исследование для обнаружения ДНК МБТ (ПЦР в режиме реального времени). Всем больным проведено комплексное лучевое обследование органов грудной клетки, которое включало аналоговую рентгенографию, линейную томографию и спиральную компьютерную томографию высокого разрешения. Проводили анализ данных рентгенологического исследования и составление диагностических рядов, которые базировались на изучении локализации изменений, установлении преимущественного поражения тех или иных отделов легких, формы, интенсивности и структуры отдельных элементов. Фибробронхоскопия с комплексом биопсий выполнена у 73/106 (68,9%). Исследование проводили с помощью эндоскопов фирмы Olympus (Япония). В комплекс биопсий входили: диагностический бронхоальвеолярный лаваж с определением эндосцитогаммы и микробиологическим исследованием диагностического материала.

Показатель иммунного статуса оценивали по уровню CD4<sup>+</sup> кл/мкл; CD8<sup>+</sup> кл/мкл; иммунорегуляторного индекса – CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>; вирусной нагрузке. Уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов у пациентов, включенных в исследование, варьировал от 0 до 1 038 кл/мкл. Наиболее многочисленной была группа пациентов с уровнем CD4<sup>+</sup> менее 100 кл/мкл – 65/106 (61,3%) человек, CD4<sup>+</sup> от 100 до 200 кл/мкл – 12/106 (11,3%), CD4<sup>+</sup> более 200 кл/мкл – 29/106 (27,4%).

Для иммунодиагностики туберкулеза у пациентов, включенных в исследование, применяли кожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) и определение уровня ЛАМ в сыворотке крови. Кожную пробу с АТР проводили согласно рекомендациям [4]. Оценку результатов выполняли через 72 ч и интерпретировали следующим образом: отрицательный, положительный, сомнительный (последний вариант не был зарегистрирован ни у одного из 106 пациентов). Определение уровня сывороточного содержания ЛАМ *in vitro* проведено у всех 106 пациентов в лаборатории ФГБНУ «ЦНИИТ». ЛАМ определяли в сыворотке крови методом ИФА с помощью тест-системы LAM ELISA kit (Sun Long Biotech Co., LTD) согласно инструкции производителя.

Результаты обрабатывали статистически с помощью Microsoft Excel.

## Результаты исследования

По результатам комплексного обследования из 106 пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции у 63/106 (59,4%) человек был впервые диагностирован туберкулез органов дыхания (верифицирован этиологически и/или морфологически). В соответствии с целью исследования пациенты были разделены на 2 группы: группа «ВИЧ-инфекция» – 43/106 (40,6%) человека и группа «ВИЧ-и + ТБ» – 63/106 (59,4%).

Среди клинических форм туберкулеза органов дыхания у пациентов группы «ВИЧ-и + ТБ» преобладала диссеминированная – 38/63 (60,3%) человек и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) – 18/63 (28,6%), инфильтративная и очаговые формы туберкулеза легких были диагностированы в единичных наблюдениях: у 5/63 (7,9%) и 2/63 (3,2%) человек.

У пациентов группы «ВИЧ-инфекция» диагностированы различные неспецифические заболевания органов дыхания, среди которых превалировала внебольничная пневмония – 32/43 (74,4%). Генерализованная цитомегаловирусная инфекция выявлена у 9/43 (21%) человек и генерализованная криптококковая инфекция – у 2/43 (4,6%).

Определение уровня ЛАМ сыворотки крови у пациентов, включенных в исследование, показало, что в группе пациентов «ВИЧ-и + ТБ» концентрация ЛАМ в сыворотке крови была достоверно выше, чем у пациентов с ВИЧ-инфекцией ( $13,75 \pm 1,5$  пг/мл;  $CI \pm 2,97$  и  $7,49 \pm 0,5$  пг/мл;  $CI \pm 0,96$  соответственно;  $P = 0,000163$ ), (рис.).

Исходя из полученных результатов содержания ЛАМ в сыворотке крови у пациентов группы «ВИЧ-инфекция»  $7,49 \pm 0,5$  пг/мл и с учетом пока-

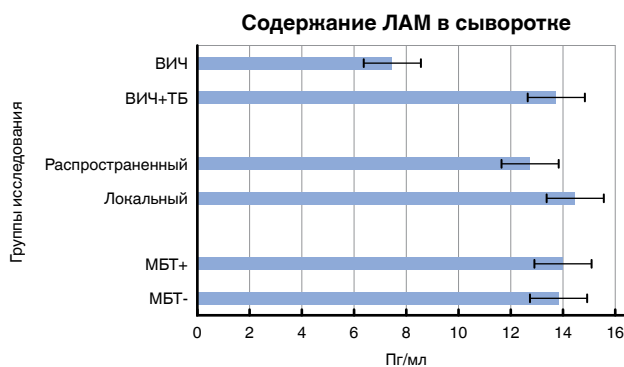
зателей доверительного интервала в 95% ( $CI \pm 0,96$ ), уровень ЛАМ сыворотки крови свыше 8,45 пг/мл был принят верхней границей содержания ЛАМ у пациентов данной группы и свидетельствовал о наличии туберкулезной инфекции.

Результаты соотношения положительных и отрицательных показателей ЛАМ сыворотки крови обследованных пациентов представлены в табл. 1. Как следует из данных табл. 1, положительный результат ЛАМ определялся преимущественно у пациентов группы «ВИЧ-и + ТБ» – 54/63 (85,7%) человек, в отличие от пациентов группы «ВИЧ-инфекция», у которых положительный результат ЛАМ был только у 9/43 (20,9%). Отрицательный результат определения ЛАМ преобладал у пациентов группы «ВИЧ-инфекция» – 34/43 (79,1%), аналогичный результат в группе «ВИЧ-и + ТБ» был только у 9/63 (14,3%) человек. Чувствительность (вероятность положительного результата у лиц с заболеванием) теста ЛАМ сыворотки крови у пациентов с ВИЧ-инфекцией в целом составила 85,7%, а специфичность (вероятность отрицательного результата у лиц без заболевания) – 79,1%.

**Таблица 1. Результаты определения ЛАМ сыворотки крови у обследованных пациентов (n = 106)**

*Table 1. Results of LAM test in the examined patients (n=106)*

Показатель ЛАМ	Группы пациентов			
	ВИЧ-и + ТБ n = 63		ВИЧ n = 43	
	абс.	%	абс.	%
Положительный	54	85,7	9	20,9
Отрицательный	9	14,3	34	79,1
Всего	63	100	43	100



**Рис.** Концентрация ЛАМ сыворотки крови пациентов групп «ВИЧ-и + ТБ» и «ВИЧ-инфекция» и концентрация ЛАМ сыворотки крови пациентов группы «ВИЧ-и + ТБ» в зависимости от распространенности процесса и наличия бактериовыделения

**Fig.** The concentration of LAM in blood serum of patients from the groups with TB/HIV co-infection and HIV only and concentration of LAM in blood serum of patients from TB/HIV group depending on the severity of disease and bacillary excretion

Проведен сравнительный анализ показателей концентрации ЛАМ в группе пациентов «ВИЧ-и + ТБ» в зависимости от клинической формы туберкулеза органов дыхания и бактериовыделения (рис., табл. 2). В зависимости от распространенности специфического поражения органов дыхания выделены распространенные процессы (диссеминированный и инфильтративный туберкулез легких) и локальные процессы (ТВГЛУ и очаговый туберкулез легких).

Как видно из рис., в группе пациентов «ВИЧ-и + ТБ», разделенных по объему специфического поражения органов дыхания, концентрация ЛАМ составила при распространенных процессах  $13,85 \pm 1,91$  пг/мл ( $n = 43$ ), при локальных процессах –  $14,02 \pm 2,03$  пг/мл ( $n = 20$ ) и не имела достоверных различий. Анализ уровня ЛАМ сыворотки крови у пациентов с бактериовыделением и без бактериовыделения показал, что уровень ЛАМ у пациентов с бактериовыделением составил  $14,46 \pm 2,21$  пг/мл ( $n = 37$ ), а у пациентов без бактериовыделения –  $12,74 \pm 1,84$  пг/мл ( $n = 26$ ) и также не имел достоверных различий (рис.).

**Таблица 2.** Соотношение результатов ЛАМ-теста у пациентов группы ВИЧ-и + ТБ в зависимости от распространенности процесса и бактериовыделения ( $n = 63$ )**Table 2.** Correlation of LAM test results in the patients of TB/HIV group depending on the severity of disease and bacillary excretion

Показатель ЛАМ	Распространенность поражения органов дыхания				Бактериовыделение			
	распространенный		локальный		МБТ +		МБТ-	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Положительный	37	86	17	85	33	89,2	20	76,9
Отрицательный	6	14	3	15	4	10,8	6	23,1
Всего	43	100	20	100	37	100	26	100

Результаты распределения показателей концентрации ЛАМ сыворотки крови по критериям положительного и отрицательного результатов в группе пациентов «ВИЧ-и + ТБ» в зависимости от наличия или отсутствия бактериовыделения и распространенности туберкулезного процесса представлены в табл. 2.

Как следует из данных табл. 2, положительный результат ЛАМ-теста определялся у преимущественного большинства пациентов группы «ВИЧ-и + ТБ» как с распространенным, так и с локальным поражением органов дыхания: у 37/43 (86%) и 17/20 (85%) человек соответственно. Отрицательный результат ЛАМ-теста определялся у 6/43 (14%) и 3/20 (15%) человек соответственно при распространенном и локальном специфическом поражении органов дыхания.

При сопоставлении результатов ЛАМ-теста в зависимости от наличия или отсутствия бактериовыделения у пациентов группы «ВИЧ-и + ТБ» видно, что положительный результат ЛАМ-теста определялся одинаково часто у пациентов с бактериовыделением и без бактериовыделения: у 33/37 (89,2%) и 20/26 (76,9%) человек соответственно. Отрицательный результат ЛАМ-теста определялся у 4/37 (10,8%) человек с бактериовыделением и у 6/26 (23,1%) – без бактериовыделения.

Следовательно, концентрация ЛАМ в сыворотке крови пациентов группы «ВИЧ-и + ТБ» не зависит от распространенности туберкулезного процесса и бактериовыделения.

Анализ уровня  $CD4^+$ -лимфоцитов в крови у пациентов группы «ВИЧ-и + ТБ» ( $n = 63$ ) показал, что у большинства – 39/63 (61,9%) пациентов было менее 100  $CD4^+$  кл/мкл, у 7/63 (11,1%) – 100-200 кл/мкл и только у 17/63 (27,0%) человек было более 200 кл/мкл.

Доля положительных результатов ЛАМ-теста и пробы с АТР у пациентов в группе «ВИЧ-и + ТБ» в зависимости от уровня  $CD4^+$ -лимфоцитов представлена в табл. 3. Как следует из данных табл. 3, в целом в группе пациентов «ВИЧ-и + ТБ» доля положительных результатов ЛАМ-теста отмечена у преобладающего большинства пациентов – 85,7% наблюдений (54/63), в отличие от реакции на пробу с АТР, при которой доля положительных результатов составила только 14,3% наблюдений (9/63).

**Таблица 3.** Доля положительных результатов ЛАМ-теста и пробы с АТР в группе ВИЧ + ТБ в зависимости от уровня  $CD4^+$ -лимфоцитов**Table 3.** Number of positive results of LAM test and skin test with TRA in the group of patients with TB/HIV depending on  $CD4$  count

Уровень $CD4$ кл/мкл	Доля положительных результатов ( $n = 63$ )	
	ЛАМ тест	проба с АТР
$CD4^+ < 100, n = 39$	36 (92,3%)	1 (2,6%)
$CD4^+ 100-200, n = 7$	6 (85,7%)	1 (14,3%)
$CD4^+ > 200, n = 17$	12 (70,6%)	7 (41,2%)
Всего: 63	54 (85,7%)	9 (14,3%)

Анализ зависимости результатов ЛАМ-теста и пробы с АТР от уровня  $CD4^+$ -лимфоцитов (табл. 3) показал, что при уровне  $CD4^+ < 100$  кл/мкл и  $CD4^+ 100-200$  кл/мкл доля положительных результатов с ЛАМ-тестом была максимальной и составила 92,3% (36/39) и 85,7% (6/7) против 2,6% (1/39) и 14,3% (1/39) при пробе с АТР. При уровне  $CD4^+ > 200$  кл/мкл доля положительных результатов с ЛАМ-тестом снизилась до 70,6% (12/17), в отличие от пробы с АТР, при которой доля положительных результатов возросла до 41,2% (7/17).

Представленные результаты указывают на то, что информативность ЛАМ-теста возрастает в зависимости от нарастания иммунодефицита и приобретает диагностическую значимость при уровне  $CD4^+ < 200$  кл/мкл.

Таким образом, при нарастании иммунодефицита, выражающегося в уменьшении количества  $CD4^+$ -лимфоцитов менее 200 клеток на микролитр крови, для диагностики туберкулеза у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции целесообразно определение ЛАМ в сыворотке крови.

## Выводы

- У пациентов с сочетанной патологией ВИЧ-и + ТБ показано достоверно более высокое содержание в сыворотке крови секретлируемого антигена микобактерий ЛАМ, чем у пациентов с ВИЧ-инфекцией ( $13,75 \pm 1,5$  пг/мл;  $CI \pm 2,97$  и  $7,49 \pm 0,5$  пг/мл;  $CI \pm 0,96$  соответственно;  $P = 0,000163$ ). При этом чувствительность теста по определению уровня ЛАМ сыворотки крови у паци-

ентов с ВИЧ-инфекцией в целом составила 85,7%, а специфичность – 79,1%.

2. На уровень содержания ЛАМ в сыворотке крови пациентов с ВИЧ-и + ТБ не влияет фактор распространенности специфического поражения органов дыхания: положительный результат ЛАМ-теста при распространенном и локальном поражении органов дыхания составил 86% (37/43) и 85% (17/20) наблюдений соответственно.

3. На уровень содержания ЛАМ в сыворотке крови пациентов с ВИЧ-и + ТБ не влияет фактор бактериовыделения: положительный результат

ЛАМ-теста у пациентов с бактериовыделением и без бактериовыделения составил 89,2% (33/37) и 76,9% (20/26) соответственно.

4. Определение ЛАМ сыворотки крови у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции целесообразно, так как доля положительных результатов при определении ЛАМ сыворотки крови составила 87,5%, в то время как при постановке кожного теста с АТР – всего 14,3%. Информативность ЛАМ-теста возрастает в зависимости от нарастания иммунодефицита и приобретает диагностическую значимость при уровне  $CD4^+ < 200$  кл/мкл.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ванеева Т. В., Куликовская Н. В., Краснова М. А., Бондаренко Г. В., Рыманова И. В., Собкин А. Л., Сафонова С. Г. Результаты применения иммунологических методов диагностики туберкулеза *in vivo* и *in vitro* у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и социально значимые заболевания. - 2016. - № 2. - С. 66-71.
2. Ванеева Т. А., Синицын М. В., Куликовская Н. В., Сафонова С. Г., Аюшева Л. Б., Галстян А. С. Применение иммунологических тестов для диагностики туберкулезной инфекции у людей, живущих с ВИЧ // Туберкулез и социально значимые заболевания. - 2017. - № 4. - С. 36-39.
3. Васильева Е. В., Пантелеев А. М., Вербов В. Н., Тотоян А. А. Значение квантиферонового теста и IP-10 в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Медицинская Иммунология. (Иммунология туберкулеза, специальный выпуск) 2015. - Т. 17. - С. 131-132.
4. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» - новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / под ред. М. А. Пальцева. - М.: Медицина, 2010. - 176 с.
5. Манина В. В., Старшинова А. А., Пантелеев А. М., Журавлев В. Ю., Павлова М. В., Сапожникова Н. В., Яблонский П. К. Значение иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Медицинский альянс. - 2015. - № 1. - С. 220-221.
6. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. - 2017. - Т. 95, № 3. - С. 13-19.
7. Achkar J. M., Jenny-Avital E., Yu X., Burger S., Leibert E., Bilder P. W., Almo S. C., Casadevall A., Laal S. Antibodies against Immunodominant Antigens of Mycobacterium tuberculosis in Subjects with Suspected Tuberculosis in the United States Compared by HIV Status // Clin. Vac. Immunol. - 2010. - Vol. 17. - P. 384-392.
8. Briken V., Porcelli S. A., Besra G. S., Kremer L. Mycobacterial lipoarabinomannan and related lipoglycans: from biogenesis to modulation of the immune response // Mol. Microbiol. - 2004. - Vol. 53. - P. 391e 403.
9. Lawn S. D., Butera S. T., Folks T. M. Contribution of immune activation to the pathogenesis and transmission of human immunodeficiency virus type 1 infection // Clin. Microbiol. Rev. - 2001. - Vol. 14. - P. 753-777.
10. Mingli Liu, Shanchun Guo, Jacqueline M. Hibbert, Vidhan Jain, Neeru Singh, Nana O. Wilson, Jonathan K. Stiles. CXCL10/IP-10 in Infectious Diseases Pathogenesis and Potential Therapeutic Implications // Cytokine Growth Factor Rev. - 2011. - Vol. 22. - P. 121-130.
11. Stephen D. Lawna,b, Ankur Gupta-Wrighta. Detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine is indicative of disseminated TB with renal involvement in patients living with HIV and advanced immunodeficiency: evidence and implications // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. - 2016. - Vol. 110. - P. 180-218.

#### REFERENCES

1. Vaneeva T.V., Kulikovskaya N.V., Krasnova M.A., Bondarenko G.V., Rymanova I.V., Sobkin A.L., Safonova S.G. Results of immunological diagnostics methods of tuberculosis *in vivo* and *in vitro* in HIV patients, *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2016, no. 2, pp. 66-71. (In Russ.)
2. Vaneeva T.A., Sinitsyn M.V., Kulikovskaya N.V., Safonova S.G., Ayusheva L.B., Galstyan A.S. Immunological tests for diagnostics of tuberculosis infection in people living with HIV. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2017, no. 4, pp. 36-39. (In Russ.)
3. Vasilyeva E.V., Panteleev A.M., Verbov V.N., Totolyan A.A. Value of quantiferon test and IP-10 in diagnostics of tuberculosis in HIV patients. *Meditsinskaya Immunologiya*. (Immunologiya Tuberkuleza, Special Issue), 2015, 17, pp. 131-132. (In Russ.)
4. *Kozhnaya proba s preparatom Diaskintest - novye vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoy infektsii*. [Skin test with the use of Diaskintest - new opportunities for tuberculous infection identification]. M.A. Paltsev, eds., Moscow, Meditsina Publ., 2010, 176 p.
5. Manina V.V., Starshinova A.A., Panteleev A.M., Zhuravlev V.Yu., Pavlova M.V., Sapozhnikova N.V., Yablonsky P.K. Value of various immunological tests in diagnostics of tuberculosis in HIV patients. *Meditsinsky Alyans*, 2015, no. 1, pp. 220-221. (In Russ.)
6. Nechaeva O.B. Tuberculosis situation among HIV positive people in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 3, pp. 13-19. (In Russ.)
7. Achkar J.M., Jenny-Avital E., Yu X., Burger S., Leibert E., Bilder P.W., Almo S.C., Casadevall A., Laal S. Antibodies against Immunodominant Antigens of Mycobacterium tuberculosis in Subjects with Suspected Tuberculosis in the United States Compared by HIV Status. *Clin. Vac. Immunol.*, 2010, vol. 17, pp. 384-392.
8. Briken V., Porcelli S.A., Besra G.S., Kremer L. Mycobacterial lipoarabinomannan and related lipoglycans: from biogenesis to modulation of the immune response. *Mol. Microbiol.*, 2004, vol. 53, pp. 391e 403.
9. Lawn S.D., Butera S.T., Folks T.M. Contribution of immune activation to the pathogenesis and transmission of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2001, vol. 14, pp. 753-777.
10. Mingli Liu, Shanchun Guo, Jacqueline M. Hibbert, Vidhan Jain, Neeru Singh, Nana O. Wilson, Jonathan K. Stiles. CXCL10/IP-10 in Infectious Diseases Pathogenesis and Potential Therapeutic Implications. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2011, vol. 22, pp. 121-130.
11. Stephen D. Lawna,b, Ankur Gupta-Wrighta. Detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine is indicative of disseminated TB with renal involvement in patients living with HIV and advanced immunodeficiency: evidence and implications. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2016, vol. 110, pp. 180-218.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,  
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

**Дудченко Артем Владимирович**

аспирант.

E-mail: dudchenko\_07@mail.ru

**Авербах Михаил Михайлович**

доктор медицинских наук, профессор,  
главный научный сотрудник.

E-mail: amm@mail.ru

**Карпина Наталья Леонидовна**

доктор медицинских наук, заведующая  
клинико-диагностическим отделом.

E-mail: natalya-karpina@rambler.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,  
2, Yauzskaya Alleya,  
Moscow, 107564

**Artem V. Dudchenko**

Post-Graduate Student.

E-mail: dudchenko\_07@mail.ru

**Mikhail M. Averbakh**

Doctor of Medical Sciences,  
Professor, Senior Researcher.

E-mail: amm@mail.ru

**Nataliya L. Karpina**

Doctor of Medical Sciences,  
Head of Clinical Diagnostic Department.

E-mail: natalya-karpina@rambler.ru

Поступила 26.01.2018

Submitted as of 26.01.2018