

ОПЫТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛИПОАРАБИНОМАННА СЫВОРОТКИ КРОВИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ПОЗДНЕЙ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Н.Л. Карпина¹, А.В. Дудченко^{1,2}, М.М. Авербах¹

THE EXPERIENCE OF SERUM LIPOARABINOMANNAN DETERMINATION FOR THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS AT THE LATE STAGE OF HIV INFECTION

N.L. Karpina, A.V. Dudchenko, M.M. Averbakh

Исследовали диагностическую значимость сывороточного содержания основного компонента клеточной стенки микобактерий липоарабиноманна (ЛАМ) у 106 пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции. На основании клинико-лабораторных исследований больных разделили на группу с ВИЧ-инфекцией без туберкулеза (43 чел.) и групп с сочетанием ВИЧ и туберкулеза (63 чел.). ЛАМ определяли методом ИФА с помощью тест-системы LAM ELISA kit (SunLong Biotech Co., Ltd.). Уровень ЛАМ у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез был достоверно выше ($13,75 \pm 1,5$ нг/мл; 95%ДИ 10,78–16,72 нг/мл), чем у больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза ($7,49 \pm 0,5$ нг/мл; 95%ДИ 6,53–8,45 нг/мл), $p = 0,00016$. При этом чувствительность ЛАМ-теста сыворотки крови у пациентов ВИЧ-инфекцией при диагностике туберкулеза в целом составила 85,7%, а специфичность – 79,1%. На уровень содержания ЛАМ в сыворотке крови при коинфекции ВИЧ/туберкулез оказывает влияние выраженность иммуносупрессии, оцениваемая по содержанию $CD4^+$ лимфоцитов крови. У больных с уровнем $CD4^+$ лимфоцитов менее 100 кл/мм³ показатель ЛАМ сыворотки составил $14,8 \pm 2,3$ нг/мл, а при уровне $CD4^+$ лимфоцитов более 300 кл/мм³ – $9,03 \pm 0,8$ нг/мл ($p = 0,024$). Определение ЛАМ сыворотки крови следует рассматривать в качестве дополнительного критерия в диагностике туберкулеза на поздней стадии ВИЧ-инфекции.

The diagnostic significance of the serum lipoarabinomannan (LAM) content was studied in 106 patients at a late stage of HIV infection. Based on clinical and laboratory studies, patients were divided into a group of HIV-infected non-TB ($n = 43$) and HIV/TB ($n = 63$) groups, LAM was determined by ELISA using the LAM ELISA kit (SunLong Biotech Co., Ltd.). The level of LAM in patients with coinfection HIV/TB was significantly higher than in the HIV non-TB group (13.75 ± 1.5 pg / ml, CI ± 2.97 and 7.49 ± 0.5 pg / ml, CI ± 0.96 , respectively; $p = 0.000163$). The sensitivity of the serum LAM-test in patients with HIV infection was 85.7%, and the specificity 79.1%. The level of LAM in the blood serum of HIV/TB patients is affected by the severity of immunosuppression, assessed by $CD4^+$ blood lymphocyte count. In patients with a $CD4^+$ lymphocyte count less than 100 cells/ μ L the serum LAM level was 14.8 ± 2.3 pg/ml, and at > 300 cells/ μ L 9.03 ± 0.8 pg/ml ($p = 0.024$). The determination of LAM serum should be considered as an additional criterion in the diagnosis of tuberculosis in the late stage of HIV infection.

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва.

² ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения города Москвы».

Введение

Туберкулез является одной из самых распространенных оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов, развиваясь вследствие селективного прогрессирующего уменьшения CD4⁺ Т-лимфоцитов и изменения функции макрофагов в результате индукции апоптоза в мононуклеарных клетках вирионами ВИЧ [7]. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции возможна эндогенная реактивация туберкулеза, переходящая в заболевание с различной степенью поражения внутренних органов [10]. В настоящее время в лабораторной диагностике туберкулеза используют сочетания различных иммунологических методов (кожные иммунологические пробы, лабораторные иммунологические тесты – QuantiFERON®-TB Gold In-Tube, T-SPOT®.TB), которые обладают высокой чувствительностью и специфичностью в случаях, когда еще нет значительного снижения числа Т-клеток в периферической крови [1, 2, 3, 9]. По литературным данным, для серологической диагностики туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией применяли также методы определения антител к различным антигенам микобактерий белковой природы и их комбинации: к иммунодоминантным антигенам – малат синтетаза массой 81 кДа¹, MPT51 (27 кДа), MTB81 (88 кДа), Ag85B (30 кДа); ряду рекомбинантных белков – TB15.3 (15 кДа), TB51 (51 кДа), CFP-10 и сочетаниям белковых и липидных антигенов – антигену 38 кДа (Rv0934), LAM и ESAT-6. Однако результативность их также зависела от степени выраженности иммунодефицита [4]. В настоящее время появился новый методический подход в диагностике туберкулеза – определение секретируемых антигенов микобактерий в сыворотке крови или в моче. В этих целях используют один из основных структурных компонентов клеточной стенки микобактерий – липоарабиноманнан (ЛАМ), являющийся смесью высокомолекулярных липополисахаридов (полимеры арабинозы и маннозы с диацилглицериновыми производными пальмитиновой и туберкулостеариновой кислот) [5, 6]. По данным литературы, выявлена достаточная диагностическая значимость определения ЛАМ в моче для выявления туберкулеза у ВИЧ-положительных лиц, но частота положительных реакций во многом зависела от степени поражения туберкулезом ткани почек [7, 8]. Данных об эффективности определения ЛАМ в сыворотке крови методом ИФА для диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией нет, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования

Определение диагностической значимости определения ЛАМ сыворотки крови в диагностике туберкулеза у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы исследования

Обследовано 106 пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции, находившихся на обследовании в Клинической инфекционной больнице № 2 (КИБ № 2), г. Москва, и Туберкулезной больницы им. А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения города Москвы в 2013–2017 гг. по поводу интоксикационного синдрома и впервые выявленных изменений в легких. Среди обследованных было 65 (61,3%) мужчин и 41 (38,7%) женщина. Возраст пациентов варьировал от 19 до 62 лет с преобладанием лиц молодого (34,9%) и среднего возраста (28,3%), 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⁺ лимфоцитов. Критерии исключения из исследования: ВИЧ-инфекция в сочетании с хроническими формами туберкулеза и рецидивами туберкулеза. При сборе анамнеза жизни и заболевания было установлено, что на момент обследования в КИБ № 2 ВИЧ-инфекция была впервые выявлена у 23 чел. (21,7%), у трети пациентов (30,2%) ВИЧ-инфекция была выявлена более 10 лет назад. Антиретровирусную терапию (АРВТ) получали только 11 чел. (10,4%). У всех пациентов была поздняя стадия ВИЧ-инфекции: 4Б – в 41,5% (44 чел.) и 4В – в 58,5% (62 чел.).

Клинико-лабораторное обследование пациентов включало клинический и биохимический анализ крови, пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, цитологическое исследование мокроты. Для обнаружения возбудителя туберкулеза применяли микробиологические методы исследования диагностического материала (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, спинномозговая жидкость): люминесцентную микроскопию, культуральные методы – посеvy на твердые или жидкие (VersaTREK, Trek Diagnostic Systems Ltd., США) среды, молекулярно-генетическое исследование для обнаружения ДНК *M. tuberculosis* (ПЦР в режиме реального времени).

Всем больным было проведено комплексное лучевое обследование органов грудной клетки, которое включало аналоговую рентгенографию, линейную томографию и спиральную компьютерную томографию высокого разрешения (выполнялась на спиральном компьютерном томографе «Somatom Emotion-16» фирмы Siemens, Германия, по стандартной методике).

Фибробронхоскопия (эндоскопы фирмы Olympus, Япония) с комплексом биопсий выполнена у 73 чел. (68,9%). В комплекс биопсий входил диагностический бронхоальвеолярный лаваж с определением эндোцитогаммы и микробиологическим исследованием диагностического материала (люминесцентная микроскопия, ПЦР-исследование, культуральные методы).

¹ Да (англ. Da) – сокращение от Дальтон – внесистемная единица массы, применяемая для масс молекул, атомов, атомных ядер и элементарных частиц. Определяется как 1/12 массы свободного покоящегося атома углерода ¹²C, находящегося в основном состоянии. 1 кДа = 1000 Да (прим. ред.).

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

Показатель ЛАМ	Группы пациентов			
	«ВИЧ+ТБ» (n = 63)		«ВИЧ-инфекция» (n = 43)	
	абс.	%	абс.	%
Положительный	54	85,7	9	20,9
Отрицательный	9	14,3	34	79,1
Всего	63	100,0	43	100,0

Показатель иммунного статуса оценивался по уровню (кл/мм³) CD4⁺, CD8⁺, значению иммунорегуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺, вирусной нагрузке. Уровень CD4⁺ у пациентов, включенных в исследование, варьировал от 0 до 1038 кл/мм³. Наиболее многочисленной была группа пациентов с уровнем CD4⁺ менее 100 кл/мм³ – 65 чел. (61,3%), CD4⁺ от 100 до 200 кл/мм³ имели 12 чел. (11,3%), CD4⁺ более 200 кл/мм³ – 29 чел. (27,4%).

В соответствии с целью исследования пациенты были разделены на две группы: пациентов с ВИЧ-инфекцией без туберкулеза (группа «ВИЧ-инфекция» – 43 чел.) и пациентов с ВИЧ-инфекцией, у которых по результатам обследования был диагностирован туберкулез (группа «ВИЧ+ТБ» – 63 чел.). У пациентов группы «ВИЧ+ТБ» туберкулез был подтвержден этиологически у 45 чел. (71,4%) (исследование мокроты, бронхоальвеолярного лаважа, спинномозговой жидкости) и морфологически – у 18 чел. (28,6%). Среди клинических форм туберкулеза органов дыхания преобладали диссеминированная форма – 38 чел. (60,3%) и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛ) – 18 чел. (28,6%), инфильтративный и очаговый туберкулез легких были диагностированы в единичных наблюдениях: у 5 чел. (7,9%) и 2 чел. (3,2%) соответственно. У всех пациентов туберкулез был диагностирован впервые.

В группе пациентов «ВИЧ-инфекция» были диагностированы различные заболевания органов дыхания, среди которых превалировала внебольничная пневмония – 32 чел. (74,4%),

генерализованная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) была выявлена у 9 чел. (21%) и генерализованная криптококковая инфекция – у 2 чел. (4,6%).

Определение уровня сывороточного содержания ЛАМ *in vitro* было проведено у всех 106 пациентов в лаборатории ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза». Липоарабиноманнан определяли в сыворотке крови методом ИФА (ЛАМ-тест) с помощью тест-системы LAM ELISA kit (SunLong Biotech Co., Ltd.) согласно инструкции производителя. Результаты обрабатывали статистически с помощью Microsoft Excel.

Результаты исследования

В группе пациентов «ВИЧ+ТБ» концентрация ЛАМ в сыворотке крови была достоверно выше, чем у пациентов группы «ВИЧ-инфекция»: $13,75 \pm 1,5$ пг/мл (95%ДИ 10,78–16,72 пг/мл) и $7,49 \pm 0,5$ пг/мл (95%ДИ 6,53–8,45 пг/мл) соответственно $p = 0,000163$ (рис. 1).

Исходя из полученных результатов, показатель содержания ЛАМ свыше 8,45 пг/мл у пациентов с ВИЧ-инфекцией можно считать свидетельством в пользу наличия туберкулезной инфекции. В соответствии с этим уровень ЛАМ сыворотки крови выше 8,45 пг/мл в дальнейшем рассматривается нами как положительный результат теста. Результаты соотношения положительных и отрицательных показателей ЛАМ-теста сыворотки крови обследованных пациентов представлены в таблице 1.

Положительный результат ЛАМ-теста определяли преимущественно у пациентов группы «ВИЧ+ТБ» – 54 чел. (85,7%), в отличие от группы пациентов «ВИЧ-инфекция», у которых положительный результат получен только у 9 чел. (20,9%). Отрицательный результат определения ЛАМ преобладал у пациентов группы «ВИЧ-инфекция» – 34 чел. (79,1%), аналогичный результат в группе «ВИЧ+ТБ» был только у 9 чел. (14,3%). Таким образом, чувствительность ЛАМ-теста сыворотки крови у пациентов с ВИЧ-инфекцией в случае диагностики туберкулеза в целом составила 85,7%, а специфичность – 79,1%.

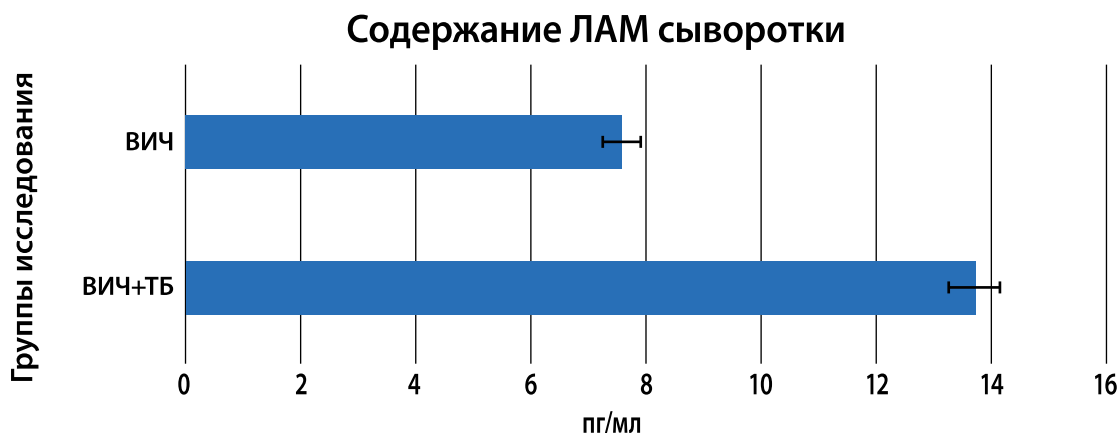


Рис. 1. Концентрация ЛАМ сыворотки крови пациентов групп ТБ+ВИЧ и ВИЧ

Таблица 2. Соотношение результатов ЛАМ теста у пациентов группы «ВИЧ+ТБ» в зависимости от иммуносупрессии (n = 63 чел.)

Результат ЛАМ теста	Уровень CD4 ⁺ лимфоцитов (кл/мм ³):						Всего	
	менее 100		100–200		более 200			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Положительный	36	92,3	6	85,7	12	70,6	54	85,7
Отрицательный	3	7,7	1	14,3	5	29,4	9	14,3
Всего	39	100,0	7	100,0	17	100,0	63	100,0

Анализ уровня CD4⁺ лимфоцитов в крови пациентов группы «ВИЧ+ТБ» (63 чел.) показал, что у большинства пациентов (39 чел., 61,9%) было выявлено менее 100 CD4⁺ лимфоцитов на мм³ крови, у 7 чел. (11,1%) уровень CD4⁺ лимфоцитов составил 100–200 кл/мм³ и у 17 чел. – более 200 кл/мм³. Концентрация ЛАМ в сыворотке крови пациентов в группе «ВИЧ+ТБ» в зависимости от уровня CD4⁺ лимфоцитов представлена на рисунке 2. Содержание ЛАМ в сыворотке крови у пациентов с уровнем CD4⁺ лимфоцитов менее 100 кл/мм³ составило $14,8 \pm 2,3$ пг/мл, у пациентов с уровнем CD4⁺ лимфоцитов 100–200 кл/мм³ – $11,4 \pm 1,76$ пг/мл и у пациентов с уровнем CD4⁺ лимфоцитов более 200 кл/мм³ – $12,01 \pm 1,71$ пг/мл и не имело достоверных различий.

Для дополнительного анализа уровня ЛАМ сыворотки крови в зависимости от уровня иммуносупрессии у пациентов в группе «ВИЧ+ТБ» с уровнем CD4⁺ лимфоцитов более 200 кл/мм³ (17 чел.) была выделена подгруппа пациентов с содержанием CD4⁺ лимфоцитов более 300 кл/мм³ (11 чел.) (рис. 2). У данных пациентов уровень ЛАМ сыворотки составил $9,03 \pm 0,8$ пг/мл и был достоверно ниже, чем у пациентов с уровнем CD4⁺ лимфоцитов менее 100 кл/мм³ крови – $14,8 \pm 2,3$ пг/мл ($p = 0,02366$) (рис. 3). Следовательно, нарастание иммунодефицита у этой категории пациентов сопровождается увеличением содержания ЛАМ в сыворотке крови.

Результаты ЛАМ-теста, оцениваемые по критерию положительного и отрицательного результатов у пациентов группы

«ВИЧ+ТБ» в зависимости от содержания CD4⁺ лимфоцитов представлены в таблице 2.

В целом в группе пациентов «ВИЧ+ТБ» положительный результат ЛАМ-теста был выявлен у преобладающего большинства пациентов – 85,7% (54 чел.), а отрицательный результат наблюдался только в 14,3% наблюдений (9 чел.). Анализ результатов ЛАМ-теста внутри группы в зависимости от уровня CD4⁺ лимфоцитов показал, что положительный результат был получен в большинстве наблюдений в группе пациентов с уровнем CD4⁺ менее 100 кл/мм³ – 92,3% (36 чел.) и группе пациентов с уровнем CD4⁺ 100–200 кл/мм³ – 85,7% (6 чел.). В группе пациентов с уровнем CD4⁺ более 200 кл/мм³ положительный результат был получен в меньшем числе наблюдений – 70,6% (12 чел.).

Отрицательный результат ЛАМ-теста чаще всего был получен у пациентов с уровнем CD4⁺ более 200 кл/мм³ – 29,4% (5 чел.), они составили большинство (5 из 9 чел.) пациентов с отрицательным ЛАМ-тестом. В группе пациентов с уровнем CD4⁺ менее 100 кл/мм³ и от 100–200 кл/мм³ отрицательный результат был получен в единичных наблюдениях: 7,7% (3 чел.) и 14,3% (1 чел.).

У большинства пациентов группы «ВИЧ-инфекция» (43 чел.) – 26 чел. (60,5%) было выявлено содержание CD4⁺ лимфоцитов менее 100 кл/мм³, у 5 чел. (11,6%) уровень CD4⁺ лимфоцитов составил 100–200 кл/мм³ и только у 12 чел. (27,9%) он превысил 200 кл/мм³. Концентрация ЛАМ в сыворотке крови пациентов в группе «ВИЧ-инфекция» в зависимости от уровня

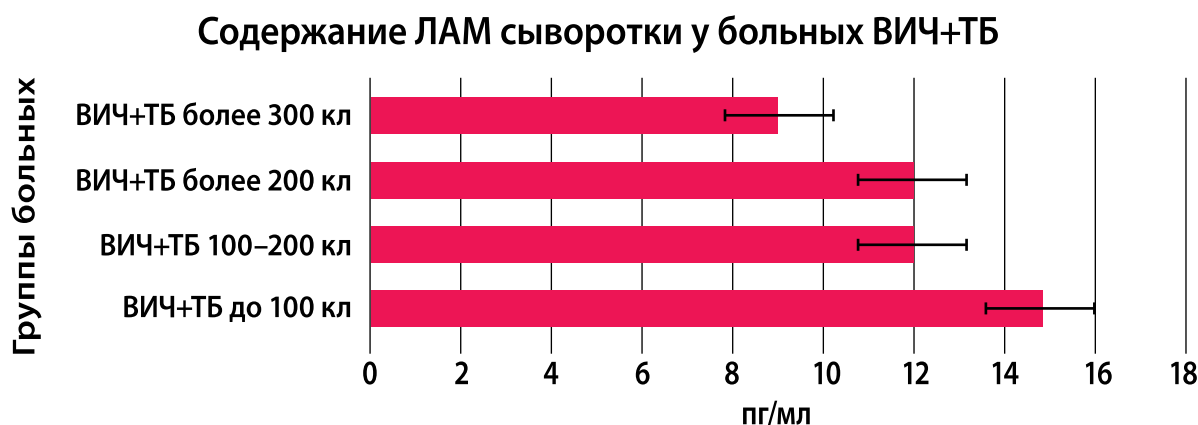


Рис. 2. Концентрация ЛАМ сыворотки крови пациентов группы «ВИЧ+ТБ» в зависимости от уровня CD4⁺ лимфоцитов

Таблица 3. Соотношение результатов ЛАМ теста с уровнем CD4⁺ лимфоцитов у пациентов группы «ВИЧ инфекция» (n = 43 чел.)

Результат ЛАМ-теста	Уровень CD4 ⁺ лимфоцитов (кл/мм ³):						Всего	
	менее 100		100–200		более 200			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Положительный	7	26,9	1	20	1	8,3	9	20,9
Отрицательный	19	73,1	4	80	11	91,7	34	79,1
ВСЕГО	26	100,0	5	100,0	12	100	43	100,0

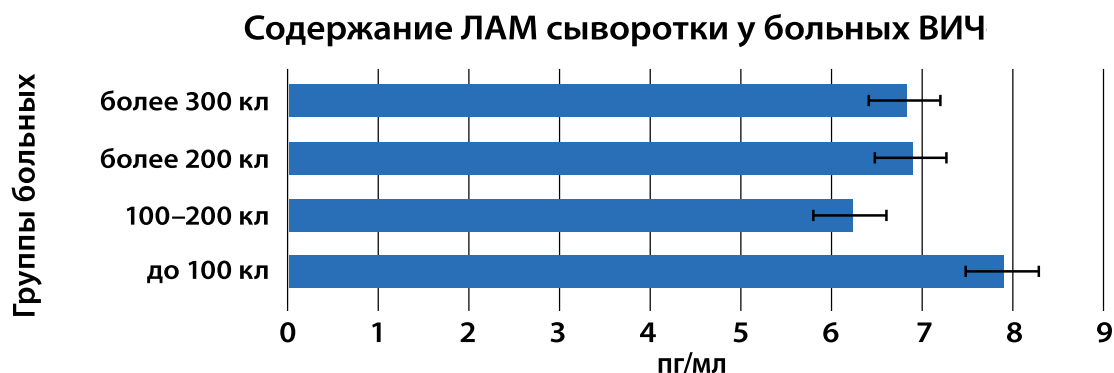


Рис. 3. Концентрация ЛАМ сыворотки крови пациентов группы «ВИЧ-инфекция» в зависимости от уровня CD4⁺ лимфоцитов (кл/мм³)

CD4⁺ лимфоцитов представлена на рисунке 3. Среднее содержание ЛАМ в сыворотке крови у пациентов с уровнем CD4⁺ лимфоцитов менее 100 кл/мм³ составило $7,88 \pm 0,54$ пг/мл, с уровнем CD4⁺ лимфоцитов 100–200 кл/мм³ – $6,17 \pm 0,81$ пг/мл и с уровнем CD4⁺ лимфоцитов более 200 кл/мм³ – $6,87 \pm 0,34$ пг/мл, статистически не различаясь.

Для дополнительного анализа в группе пациентов «ВИЧ-инфекция» с уровнем CD4⁺ лимфоцитов более 200 кл/мм³ (12 чел.), так же как и в группе пациентов «ВИЧ+ТБ», была выделена подгруппа из 9 чел. с содержанием CD4⁺ лимфоцитов более 300 кл/мм³. У данных пациентов уровень ЛАМ сыворотки составил $6,8 \pm 0,43$ пг/мл и не имел достоверных различий от показателей ЛАМ при уровне CD4⁺ лимфоцитов 100–200 кл/мм³ и уровне CD4⁺ лимфоцитов менее 100 кл/мм³ (рис. 3, табл. 3). Положительный результат ЛАМ-теста в группе пациентов «ВИЧ-инфекция» имел место только в 20,9% наблюдений (9 чел.), а в большинстве наблюдений получен отрицательный результат ЛАМ-теста – 79,1% (34 чел.). Анализ внутри группы показал, что положительный результат ЛАМ теста определялся практически с одинаковой частотой у пациентов с ВИЧ-инфекцией с уровнем CD4⁺ менее 100 кл/мм³, 100–200 кл/мм³ и более 200 кл/мм³, соответственно в 26,9% (7 чел.), 20% (1 чел.) и 8,3% наблюдений (1 чел.). Отрицательный результат ЛАМ-теста определялся у пациентов с уровнем CD4⁺ менее 100 кл/мм³, CD4⁺ 100–200 кл/мм³ и CD4⁺ > 200 кл/мм³, соответственно в 73,1% наблюдений (19 чел.), 80% (4 чел.) и 91,7% наблюдений (11 чел.).

Заключение

У пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез имеет место достоверно более высокое содержание в сыворотке крови секретируемого антигена микобактерий липоарабиноманна (13,75 ± 1,5 пг/мл; 95%ДИ 10,78–16,72 пг/мл), чем у больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза (7,49 ± 0,5 пг/мл; 95%ДИ 6,53–8,45 пг/мл), $p = 0,00016$. При этом чувствительность ЛАМ-теста сыворотки крови при диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в целом составила 85,7%, а специфичность – 79,1% (при пороговом значении ЛАМ, равном 8,45 пг/мл).

На уровень содержания липоарабиноманна в сыворотке крови у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез оказывает влияние выраженность иммуносупрессии, оцениваемая по содержанию CD4⁺ лимфоцитов крови. Нарастание иммунодефицита у этой категории пациентов сопровождается увеличением содержания ЛАМ в сыворотке крови: у пациентов с уровнем CD4⁺ лимфоцитов менее 100 кл/мм³ уровень ЛАМ сыворотки составил $14,8 \pm 2,3$ пг/мл, а при уровне CD4⁺ лимфоцитов более 300 кл/мм³ – $9,03 \pm 0,8$ пг/мл ($p = 0,024$).

Определение ЛАМ сыворотки крови следует рассматривать в качестве дополнительного критерия в диагностике туберкулеза на поздней стадии ВИЧ-инфекции. Диагностическая ценность ЛАМ теста повышается с нарастанием степени иммунодефицита.

Литература

1. Ванеева Т.В., Куликовская Н.В., Краснова М.А. и др. 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. Васильева Е.В., Пантелеев А.М., Вербов В.Н., Толоян А.А. Значение квантиферонового теста и IP-10 в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Мед. иммунология (Иммунология туберкулеза, специальный выпуск). – 2015. – Т. 17. – С. 131-132.
3. Манина В.В., Старшинова А.А., Пантелеев А.М. и др. Значение иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Мед. альянс. – 2015. – № 1. – С. 220-221.
4. Abebe M., Holm-Hansen C., Wiker H.G., Bjune G. Progress in serodiagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Scand. J. Immunology*. – 2007. – Vol. 66. – P. 176-191.
5. Achkar J.M., Jenny-Avital E., Yu X. et al. Antibodies against immunodominant antigens of *Mycobacterium tuberculosis* in subjects with suspected tuberculosis in the United States compared by HIV status // *Clin. Vaccine Immunology*. – 2010. – Vol. 17. – P. 384-392.
6. 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. – N. 2. – P. 391-403.
7. 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.
8. Lawna S.D., Gupta-Wright A. 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. 180-118.
9. Liu M., Guo S., Hibbert J.M. et al. CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2011. – Vol. 22. – P. 121-130.
10. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type 1 disease // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 188. – P. 146-155.

Сведения об авторах

Карпина Наталья Леонидовна – заведующая клинко-диагностическим отделом ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», доктор медицинских наук

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. + 7 (499) 785-90-26

e-mail: natalya-karpina@rambler.ru

Дудченко Артем Владимирович – аспирант ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», врач-фтизиатр отделения № 12 для пациентов с сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. + 7 499-785-91-54

e-mail: Dudchenko_07@mail.ru

Авербах Михаил Михайлович – главный научный сотрудник ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. + 7 (499) 785-90-72

e-mail: ammm50@mail.ru