

© Савула М.М., Васишлин О.В., 2020  
 УДК 616-002.5:614.21  
 DOI 10.11603/1681-2727.2020.1.11095

М.М. Савула<sup>1</sup>, О.В. Васишлин<sup>2</sup>

## РЕЗУЛЬТАТИ ТЕСТУВАННЯ НА БІОМАРКЕР ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛІПОАРАБІНОМАННАН (LAM) У ПАЦІЄНТІВ ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО СТАЦІОНАРУ

<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського,  
<sup>2</sup>КНП «Тернопільський регіональний фтизіо-пульмонологічний медичний центр»

**Мета роботи** – з'ясувати доцільність визначення LAM-антигену в сечі для діагностики туберкульозу.

**Матеріали і методи.** LAM-антиген в сечі визначали шляхом застосування тесту Alere Determine TB LAM Ag, рекомендованого для діагностики туберкульозу серед ВІЛ-позитивних осіб. Обстежено 88 дорослих пацієнтів. Активний туберкульоз був у 77 хворих, із них у 73 туберкульоз легень (у 6 в поєднанні з ВІЛ-інфекцією і у 67 ВІЛ-негативних).

**Результати та обговорення.** Позитивні результати LAM-тесту отримані в 11 із 77 (14,3 %) хворих із активним туберкульозом, всі 11 – серед 73 (15,1 %) осіб з туберкульозом легень. LAM-антиген виявлено у 4 із 6 ВІЛ-інфікованих осіб і у 7 з 67 (10,4 %) ВІЛ-негативних. У двох ВІЛ-інфікованих жінок виявлення LAM-антигену було єдиним етіологічним підтвердженням активного туберкульозу за негативних результатів мікроскопічних і молекулярно-генетичного досліджень.

У всіх 7 ВІЛ-негативних осіб з позитивними результатами LAM-тесту були тяжкі поширені форми легеневого туберкульозу і супровідні хвороби, які могли спричинити пригнічення імунітету.

**Висновки.** Через низьку чутливість, в наших умовах визначення LAM-антигену в сечі доцільне в окремих випадках у ВІЛ-позитивних осіб, в яких не отримано етіологічного підтвердження туберкульозу іншими методами. Зроблено припущення, що чутливість LAM-тесту може зростати при імунодефіцитних станах, спричинених, крім ВІЛ-інфекції, також іншими чинниками.

**Ключові слова:** туберкульоз, ВІЛ, біомаркер, ліпоарабіноманнан.

Останніми роками все більшої популярності набуває визначення при різних захворюваннях специфічних біомаркерів, які допомагають встановити діагноз, моніто-

рити ефективність лікування, прогнозувати подальший перебіг хвороби.

У фтизіатрії проведені масштабні дослідження стосовно визначення ліпоарабіноманнану (LAM), полісахаридного антигену, що знаходиться в клітинних стінках мікобактерій туберкульозу. Він звільняється під час захворювання і, фільтруючись у нирках, виділяється із сечею [1]. Для його якісного визначення в сечі у США створений комерційно доступний імунохроматографічний тест Alere Determine TB LAM Ag [2]. На відміну від більшості імунологічних досліджень, ефективність яких значно знижується в умовах імунодефіциту, чутливість цього тесту нижча в імунокомпетентних осіб, що деякі автори пояснюють маскуванням LAM-антигену антитілами [3, 4]. У той же час в осіб з імунодефіцитом, який зокрема спостерігається при ВІЛ-інфекції, чутливість тесту значно зростає. Пояснюють це вищим бактерійним (антигенним) навантаженням у хворих з ВІЛ/ТБ, частішим ураженням туберкульозом сечових шляхів і більшою проникністю ниркових канальців [5, 6]. Тому цей тест був рекомендований для діагностики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб. Ця проблема визнана пріоритетною, враховуючи високу захворюваність на туберкульоз в осіб з ВІЛ-інфекцією, їх олігобацилярність у випадку ураження органів дихання, часто лише позалегенові локалізації процесу, коли немає можливості провести мікроскопію мазка харкотиння. Перевагами LAM-тесту є простота його виконання, швидкість (25 хв) отримання результатів. Для його проведення не потрібне спеціальне обладнання, тривале навчання персоналу. Тест можна здійснювати як у стаціонарних, так і амбулаторних умовах. У той же час масштабне вивчення діагностичних можливостей тесту в країнах Африки виявило його низьку чутливість в імунокомпетентних осіб і субоптимальну узагальнену чутливість у ВІЛ-інфікованих пацієнтів – 35 (22-50 %) при задовільній специфічності – 95 % (89-98 %). Чутливість тесту зростає у хворих з

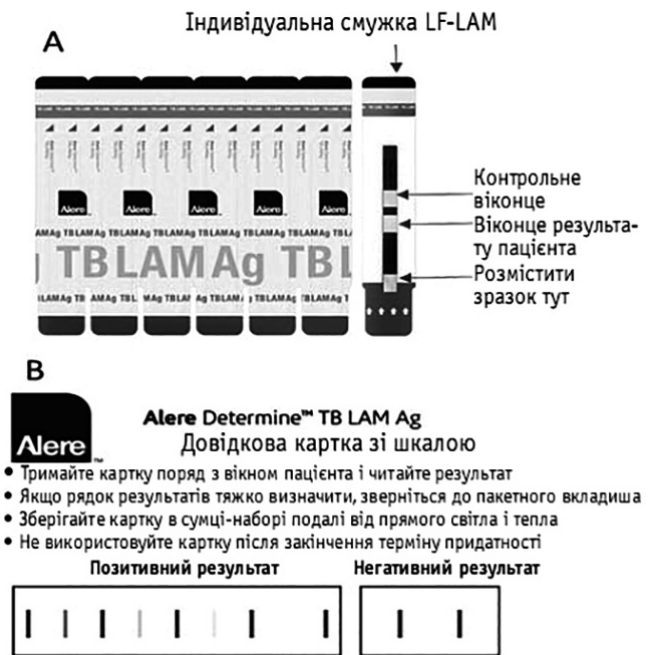
## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

низьким числом (менше 200 або 100) CD4-клітин/мкл. Враховуючи певні економічні переваги LAM-тестування, ВООЗ рекомендує його застосування переважно в країнах з низьким економічним рівнем у ВІЛ-позитивних осіб (дорослих, підлітків, дітей) із симптомами туберкульозу або тяжкохворих, а також незалежно від симптомів хвороби, але з кількістю CD4 менше 100 клітин/мкл (що не всюди доступно для визначення). Визнано також, що LAM-тест слід використовувати як доповнення в поєднанні з іншими клінічними і лабораторними даними [3].

Перспективною була б розробка чутливіших і точніших тестів для виявлення LAM у ВІЛ-негативних груп населення. Натепер вже розроблений в Японії новий аналіз сечі на 30 % чутливіший від Alere LAM, проте він ще комерційно недоступний.

### Матеріали і методи

Якісне визначення ліпоарабіноманнану (LAM) у сечі з використанням комерційного тесту Alere Determine TB LAM Ag виконано й оцінено (мал. 1) згідно з інструкцією [2] у 88 дорослих пацієнтів (переважали чоловіки), які ушпиталивалися в Тернопільський регіональний фтизіо-пульмонологічний медичний центр. Склад пацієнтів і результати тестування наведені в таблиці 1.



Мал. 1. Alere Determine™ TB LAM Ag тести (AlereLAM). А – індивідуальна тест-смужка; В – контрольна картка, що додається до тест-смужки для «оцінки за шкалою» результату тесту та визначення позитивності.

Таблиця 1

Результати LAM-тестування в обстежених пацієнтів

Число обстежених хворих (всіх 88 осіб)	Позитивний LAM-тест (всіх 11 осіб)
1. Активний туберкульоз – 77 осіб	11 осіб (14,3 %)
Туберкульоз легень – 73 особи	11 осіб (15,1 %)
а) ВІЛ-позитивні – 6 осіб	4 особи
б) ВІЛ-негативні – 67 осіб	7 осіб (10,4 %)
Позалегеновий туберкульоз – 4 особи	0
2. Неактивні післятуберкульозні зміни – 5 осіб	0
3. Туберкульоз виключений – 6 осіб	0

У результаті обстеження діагноз туберкульозу був виключений у 6 чол., у 5 чол. встановлено неактивні післятуберкульозні зміни і у 77 – активний туберкульозний процес, із них у 73 – туберкульоз легень (у 1 із них в поєднанні з туберкульозом нирок, у 1 – з туберкульозним менінгоенцефалітом). Для етіологічного підтвердження діагнозу у всіх цих хворих проводили пошуки МБТ методом мікроскопії мазка харкотиння, молекулярно-генетичним методом і культурально. У всіх пацієнтів з туберкульозом легень, крім двох, підтверджено бактеріовиділення, у 29 хворих встановлено мультирезистентність збудника.

У 4 пацієнтів діагностовано позалегенові форми активного туберкульозу (кістково-суглобовий туберкульоз у 3, туберкульозний плеврит в 1). Всім обстеженим особам проводили дослідження на наявність ВІЛ-інфекції.

### Результати досліджень та їх обговорення

Як видно з таблиці 1, із 88 проведених досліджень на наявність LAM-антигену в сечі позитивні результати отримано лише в 11 осіб. Слід відзначити, що в жодної людини, в якій був виключений діагноз туберкульозу або констатовані неактивні посттуберкульозні зміни, не

встановлено позитивного LAM-тесту. Отже, позитивні результати стосуються лише 11 осіб (14,3 %) із підтвердженим діагнозом активного туберкульозу. Не отримано позитивних результатів тесту також у 4 хворих з ізольованим туберкульозом позалегенової локалізації. Отже позитивні результати були лише у хворих на активний туберкульоз легень (11 із 73 або 15,1 %). Це відповідає даним літератури про низьку чутливість тесту в загальній популяції хворих на активний туберкульоз. Враховуючи повідомлення про підвищення чутливості LAM-тесту у ВІЛ-інфікованих, ми проаналізували стан здоров'я тих 11 пацієнтів, в яких результати тесту були позитивними. Серед них було 4 ВІЛ-інфікованих і 7 ВІЛ-негативних осіб (табл. 1).

Серед всіх обстежених з коінфекцією ТБ/ВІЛ було 6 осіб (4 жінки і 2 чоловіки). В усіх пацієнтів встановлений активний туберкульоз легень (в одного у поєднанні з туберкульозним менінгітом). У 4 із зазначених людей діагноз туберкульозу підтверджений бактеріологічно. У них же встановили позитивні результати LAM-тесту. Кількість осіб з поєднанням туберкульозу і ВІЛ-інфекції надто мала для висновків, але позитивні результати у 4 із 6 зазначених хворих підтверджує доцільність пошуків біомаркера ліпоарабіноманнану в сечі ВІЛ-інфікованих осіб, особливо, якщо немає можливості провести повноцінне бактеріологічне обстеження або якщо його результати були негативними. Зіставляючи позитивні результати LAM-тесту з кількістю CD4-клітин у цих хворих, не вдалося встановити їх чіткої взаємозалежності. Так, позитивні результати LAM-тесту отримані у хворих з кількістю CD4-лімфоцитів 140, 162, 230 і 631 кл./мкл, негативні – при їх кількості 102 і 491 кл./мкл. Отже, позитивні чи негативні результати були як при низькій, так і при відносно задовільній кількості CD4-лімфоцитів.

Слід зазначити, що у 4 із 6 ВІЛ-інфікованих осіб результати LAM-тестування не відіграли вирішальної ролі для встановлення діагнозу туберкульозу, який був підтверджений бактеріологічними дослідженнями. Проте заслуговує уваги те, що у двох пацієнток не отримано бактеріологічного підтвердження туберкульозу, але LAM-тест був позитивним.

Наводимо деякі відомості про одну з них.

*У жінки 3., 55 років, захворювання почалося 5 тижнів тому з підвищення температури тіла і ознаками ГРВІ. Після амбулаторного лікування антибіотиками температура стала субфебрильною з періодичним підвищенням до фебрильної, утримувалася загальна слабкість, турбував малопродуктивний кашель. При об'єктивному обстеженні виявлені множинні збільшені периферичні лімфатичні вузли, м'які, не болючі. Над легеньми вислухано шорстке дихання. При комп'ю-*

*терній томографії органів грудної порожнини на верхівках обох легень виявлено фіброзні нашарування, тотальне дрібновогнищеве обсіменіння обох легень, бронхопульмональні лімфатичні вузли, збільшені до 9-11 мм.*

*Результати мікроскопії мазка харкотиння на кислотостійкі бактерії і молекулярно-генетичного дослідження (Xpert MTB/RIF) – негативні.*

*Враховуючи симптоми хвороби і дані анамнезу про те, що хвора 6 років тому перенесла екстирпацію матки і додатків начебто з приводу фіброміому, проводили диференційну діагностику між позагоспітальною пневмонією, метастазами пухлини в легені і дисемінованим туберкульозом легень. Пробне лікування антибіотиками широкого спектру дії було неефективним. Гістологічне дослідження біоптату аксиллярного лімфатичного вузла виявило його реактивну гіперплазію.*

*Отримано позитивний результат дослідження на ВІЛ-інфекцію. Кількість CD4-лімфоцитів становила 631 кл./мкл.*

*Клініко-рентгенологічно встановлено дисемінований туберкульоз легень, (бактеріологічно не підтверджений) у поєднанні з ВІЛ-інфекцією. Проведено дослідження сечі на LAM-антиген – результат позитивний.*

Цей приклад демонструє, що тестування на біомаркер туберкульозу ліпоарабіноманнан у комплексі з клініко-рентгенологічними даними може бути корисним у ВІЛ-позитивних осіб з негативними результатами бактеріологічних досліджень або за неможливості їх виконання.

Окремо розглянуто стан здоров'я 7 LAM-позитивних хворих, у яких не встановлено ВІЛ-інфекції. З'ясувалося, що у 6 з них був поширений мультирезистентний туберкульоз легень з різким інтоксикаційним синдромом, дихальною недостатністю і серйозними супровідними захворюваннями (цироз печінки, цукровий діабет, хронічна ниркова хвороба з ХНН, кардіоміопатія з аритмією і серцевою недостатністю), в одного крім туберкульозу були тяжкі наслідки черепно-мозкової травми. Троє з них у найближчому часі померли на фоні поліорганної недостатності. На підставі цього можна припустити, що позитивний аналіз сечі на LAM-антиген може бути наслідком не лише підвищення його чутливості під впливом імунодефіциту, спричиненого ВІЛ-інфекцією, але й іншими чинниками, що потребує подальшого вивчення.

#### Висновки

1. Визначення біомаркера туберкульозу ліпоарабіноманнану (LAM) в сечі з використанням тесту Alere Determine TB LAM, рекомендованого для швидкої діагностики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб, показало,

що позитивні результати тестування отримано у 4 з 6 хворих з коінфекцією ТБ/ВІЛ і у 7 з 67 (10,4 %) ВІЛ-негативних осіб з активним туберкульозом легень.

2. У 2 хворих із 6 з ТБ/ВІЛ позитивний LAM-тест був єдиним специфічним показником, що підтвердив діагноз туберкульозу.

3. У 7 ВІЛ-негативних хворих на активний туберкульоз легень з позитивними результатами LAM-тестування були тяжкі поширені зміни в легенях і сер-

йозні ускладнення або супровідні захворювання, які могли спричинити зниження імунітету. Тому доцільно розглянути доцільність застосування цього тесту у пацієнтів з пригніченим імунітетом, зумовленим не лише ВІЛ-інфекцією.

4. В умовах України застосування LAM-тесту доцільне в окремих випадках, коли результати мікробіологічного і молекулярно-генетичного досліджень негативні або немає можливості їх виконання.

### Література

1. Phthisiology: textbook / V.I. Petrenko, O.K. Asmolov, M.G. Boyko [et al.]; edited by V.I. Petrenko. – K.: AUS Medicine Publishing, 2015. – 416 p.
2. Alere Determine TB LAM Ag, 2017.
3. Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (тест сечі LF-LAM) для діагностики туберкульозу в осіб, що живуть з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Оновлення політики (2019), частина 1 ВООЗ, 2019 // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2019. – № 4. – С. 87-103.
4. Quantitative analysis of a urine-based assay for detection of lipoarabinomannan in patients with tuberculosis / M. Shan,

N.A. Martinson, R.E. Chaison [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol. 48(8). – P. 2972-2974. doi: 10.1128/jem.00363-10.

5. Рекалова О.М. Імунологічні методи діагностики туберкульозу / О.М. Рекалова, О.І. Білогорцева, Н.Г. Коваль // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2017. – № 1. – С. 75-83.

6. Diagnosing tuberculosis with urine lipoarabinomannan: systematic review and metaanalysis / J. Minion, E. Leung, E. Talbot [et al.] // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 38(6). – P. 1398-1405. DOI: 10.1183/09031936.00025711.

### References

1. Petrenko, V. I. (2015). Phthisiology: textbook. K. AUS Medicine Publishing.
2. (2017). Alere Determine TB LAM Ag.
3. (2019). World Health Organization. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update, Part 1. *Tuberculosis, Lung Diseases HIV-infection*, 4. 87-103 [in Ukrainian].
4. Shah, M., Martinson, N. A., Chaisson, R. E., Martin, D. J., Variava, E., & Dorman, S. E. (2010). Quantitative analysis of a urine-

based assay for detection of lipoarabinomannan in patients with tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 48 (8), 2972-2974.

5. Recalova, O. M., Belohortseva, O. I., Koval, N. G. (2017). Immunological methods of diagnosis of tuberculosis. *Tuberculosis, Lung Diseases HIV-Infection*, 1, 75-83 [in Ukrainian].

6. Minion, J., Leung, E., Talbot, E., Dheda, K., Pai, M., & Menzies, D. (2011). Diagnosing tuberculosis with urine lipoarabinomannan: systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*, 38 (6), 1398-1405.

## RESULTS OF TESTING OF TUBERCULOSIS BIOMARKER LIPOARABOMANNAN (LAM) IN HOSPITALIZED TUBERCULOSIS PATIENTS

M.M. Savula<sup>1</sup>, O.V. Vasylyshyn<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I. Horbachevsky Ternopil National Medical University,

<sup>2</sup>Ternopil Regional Tuberculosis and Lung Diseases Center

**SUMMARY.** *The aim of the study* to evaluate the expediency of detection of LAM-antigen in urine for the diagnostics of tuberculosis (TB).

**Materials and methods.** *The urine LAM antigen detection was performed with the help of the Alere Determine TB LAM Ag recommended for TB diagnostics in HIV-positive patients. Urine samples of 88 adult patients were examined. Diagnosis of active TB was previously established in 77 patients, including 73 pulmonary TB (6 of them in combination with HIV infection).*

**Results and discussion.** *Positive LAM test results were obtained in 11 of 77 (14.3 %) patients with active TB, all of them from the group with pulmonary TB. Also the*

LAM-antigen was detected in 4 of 6 HIV-infected patients and in 7 of 67 (10.4 %) HIV-negative. In two cases of HIV-infected women the LAM-antigen detection served as the confirmation of active TB associated with negative results of microscopic and molecular genetic investigations.

In all 7 HIV-negative people with positive LAM-test results severe forms of pulmonary TB with comorbidities that caused immunosuppression were diagnosed.

**Conclusions.** Because of the low sensitivity of the urine LAM antigen detection possibly the application of the test is limited to some cases in HIV-positive individuals that didn't receive confirmation of TB by other methods. It is assumed that number of LAM-test positive results may increase in immunodeficient conditions other than HIV infection.

**Key words:** tuberculosis; HIV; biomarker; lipoarabino-mannan.

#### Відомості про авторів:

Савула Марія Михайлівна – доктор медичних наук, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; e-mail: savula32@ukr.net

Василишин Оксана – лікар-лаборант Тернопільського регіонального фтизіопульмонологічного медичного центру; e-mail: savula32@ukr.net

#### Information about the authors:

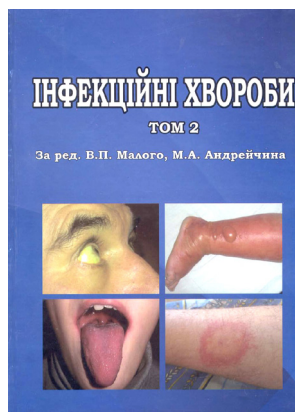
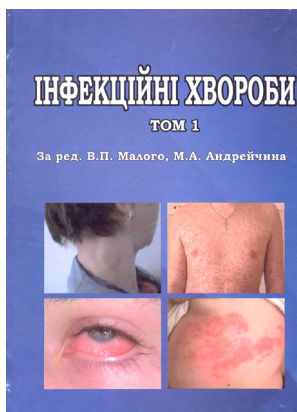
Savula M.M. – MD, Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine and Phthisiology of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: savula32@ukr.net

Vasylyshyn O.V. – Laboratory Doctor of Ternopil Regional Tuberculosis and Lung Diseases Center; e-mail: savula32@ukr.net

Конфлікту інтересів немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 19.02.2020 р.



#### НОВИЙ ПІДРУЧНИК!

**Інфекційні хвороби** : підручник : у 2 т. / за ред. В. П. Малого, М. А. Андрейчина. – Львів : Магнолія 2006, 2018. – Т. 1. – 652 с.; Т. 2. – 726 с.

У підручнику наведена ґрунтовна інформація, необхідна лікарю для безперервної медичної післядипломної освіти. Висвітлені найважливіші нозологічні форми, які трапляються в Україні та за її межами, у тому числі діагностика, методи лікування й профілактика.

Видання містить сучасну інформацію про надання медичної допомоги інфекційним хворим в Україні, організацію інфекційної служби в умовах реформування медичної галузі, а також про основні напрямки боротьби з інфекційними хворобами. У підготовці цього видання брали участь провідні фахівці.

Підручник призначений для лікарів-інтернів і лікарів – слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти МОЗ України, а також буде корисний для студентів медичних університетів і науковців.

З питань придбання підручника звертайтеся до видавця: ПП «Магнолія 2006»; а/с 431, м. Львів-53, 79053, тел./факс 240-54-84; 245-63-70. E-mail: magnol@lviv.farlep.net