

### **РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ МОЧИ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ (обзор)<sup>1</sup>**

Ю.А. Попова\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1684-6636>  
Е.С. Химова\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4255-3207>  
П.И. Елисеев\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9039-4557>  
О.Ф. Колодкина\*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9600-8845>  
А.А. Неминуций\*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9332-7990>  
Г.И. Мамина\*\*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0724-1611>  
С.М. Гаджизаде\*\*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9161-1381>  
А.О. Марьяндышев\*\*\*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8485-5625>

\*Северный государственный медицинский университет  
(г. Архангельск)

\*\*Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер  
(г. Архангельск)

\*\*\*Архангельская областная клиническая больница  
(г. Архангельск)

\*\*\*\*Северный медицинский центр имени Н.А. Семашко  
Федерального медико-биологического агентства  
(г. Архангельск)

\*\*\*\*\*Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова  
(г. Архангельск)

Диагностика туберкулеза на основе анализа мокроты имеет ограничения для отдельных категорий пациентов (пожилые люди, дети, лица, живущие с ВИЧ). Альтернативным методом может быть ускоренный поиск биомаркеров заболевания в моче, при котором возможно получение большего объема материала неинвазивным путем. Проведен поиск публикаций на английском языке в базах данных PubMed и

<sup>1</sup>**Вклад авторов:** Марьяндышев А.О. – руководство научным проектом по диагностике легочного туберкулеза из образцов мочи; Елисеев П.И., Попова Ю.А. – выполнение лабораторной части проекта (пробоподготовка, хранение и анализ образцов), участие в подготовке обзора; Химова Е.С. – выполнение клинической части проекта (организация сбора и транспортировки образцов, отбор пациентов фтизиатрического профиля), участие в подготовке обзора; Мамина Г.И., Колодкина О.Ф., Неминуций А.А. – выполнение клинической части проекта (организация сбора и транспортировки образцов, отбор пациентов контрольной группы пульмонологического профиля), участие в подготовке обзора; Гаджизаде С.М. – выполнение клинической части проекта (организация сбора и транспортировки образцов, отбор пациентов контрольной группы урологического профиля), участие в подготовке обзора.

**Ответственный за переписку:** Попова Юлия Алексеевна, *адрес:* 163002, г. Архангельск, просп. Новгородский, д. 28; *e-mail:* antyulia811@gmail.com

**Для цитирования:** Попова Ю.А., Химова Е.С., Елисеев П.И., Колодкина О.Ф., Неминуций А.А., Мамина Г.И., Гаджизаде С.М., Марьяндышев А.О. Роль биомаркеров мочи в диагностике туберкулеза легких (обзор) // Журн. мед.-биол. исследований. 2023. Т. 11, № 2. С. 217–231. DOI: 10.37482/2687-1491-Z138

Cochrane Library, опубликованных с 2010 по 2021 год, с использованием терминов *tuberculosis + urine + biomarkers*. Работы, посвященные анализу липоарабиноманнана в моче, исключены из данного обзора в связи с изученностью темы. В рассмотренных публикациях представлено более 30 биомаркеров мочи, используемых для диагностики туберкулеза и оценки эффективности противотуберкулезной терапии. Активно продолжает изучаться экстракция микобактериальной трансуретальной ДНК из мочи, но чувствительность и специфичность диагностики зависят от метода экстракции и ВИЧ-статуса пациента. Биомаркер туберкулеза IP-10, вероятно, является неспецифическим маркером воспаления, однако его уровень коррелирует с ВИЧ-статусом и может быть полезен для оценки ответа на противотуберкулезное лечение. Показан потенциал метаболомных биомаркеров и биосигнатур в оценке активности туберкулезного процесса и дифференциальной диагностике туберкулеза с другими респираторными заболеваниями. Количество достоверных биомаркеров для прогнозирования результатов лечения туберкулеза ограничено. В многочисленных нецелевых исследованиях масс-спектрометрический анализ использовался для выявления метаболомных и протеомных биомаркеров в моче. Представленные работы отличались по дизайну и методам исследования, лишь некоторые публикации содержали анализ специфичности и чувствительности рассматриваемых методов диагностики. В будущем комбинация биомаркеров хозяина и патогена может повысить чувствительность и специфичность диагностики туберкулеза.

**Ключевые слова:** метаболомный анализ, масс-спектрометрия MALDI-TOF, диагностика туберкулеза, предикторы эффективности лечения туберкулеза, хемокин IP-10, трансуретальная ДНК, биомаркеры мочи.

Туберкулез (ТБ) продолжает оставаться одной из наиболее серьезных причин заболеваемости и смертности в мире. На момент написания публикации около 6 млн человек умерло от инфекции, вызванной вирусом Sars-Cov-2, в то время как из-за ТБ ежегодно умирает 1,3 млн человек. Согласно Докладу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о глобальной борьбе с туберкулезом за 2021 год, ограничение доступа к диагностике и лечению ТБ во время пандемии COVID-19 привело к увеличению мировых показателей смертности от ТБ в 2019–2020 годах [1].

Современные методы диагностики легочного ТБ основаны на исследовании мокроты. Однако сбор образцов затруднен у таких категорий пациентов, как дети, пожилые и ослабленные люди, лица, живущие с ВИЧ (ЛЖВ), и зачастую требует использования инвазивных методов забора материала [2]. Это привело к разработке альтернативных методик обнаружения биомаркеров хозяина и возбудителя в различных биологических образцах.

Исследования по определению протеомных, метаболомных и транскриптомных сиг-

натур обусловили быстрый рост числа новых биомаркеров ТБ за последнее десятилетие. В связи с этим ВОЗ предложила целевые показатели диагностической ценности биомаркеров для выявления ТБ: специфичность не менее 70 % и чувствительность не менее 90 % [3]. Основными биологическими материалами остаются кровь и сыворотка, но растет значимость и неинвазивных методов, таких как анализ мочи. Данный литературный обзор включает публикации исследований биомаркеров мочи для диагностики легочного ТБ и является начальным этапом научного проекта по выявлению биомаркеров ТБ в моче методом MALDI-TOF MS (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, матричная активированная лазерная десорбционно-ионизационная время-пролетная масс-спектрометрия).

**Материалы и методы.** В базах данных PubMed и Cochrane Library проводился поиск работ на английском языке, опубликованных с 1 января 2010 года по 31 декабря 2021 года, с использованием ключевых слов *tuberculosis +*

+ *urine + biomarkers*. Поскольку в 2019 году ВОЗ, на основании метаанализа данных, выпустила руководство по использованию липоарабиноманнанового теста бокового сдвига (LF-LAM-тест) для диагностики ТБ у ЛЖВ [4], публикации, посвященные изучению чувствительности, специфичности и совершенствованию метода обнаружения липоарабиноманна (ЛАМ) в моче, не были включены в обзор. Также не рассматривались работы, использующие биоматериал животных, исследования с немикобактериальными и другими легочными заболеваниями и внелегочным ТБ в качестве исхода, повторяющиеся публикации.

**Результаты.** Первоначальный поиск выявил 129 источников в базе PubMed и 17 в базе Cochrane Library. Из них были исключены публикации, посвященные изучению метода обнаружения ЛАМ в моче (45 и 4 соответственно). Из оставшихся 84 и 13 публикаций были исключены 49 и 12 статей согласно другим критериям включения/исключения и дубликаты. В результате отбора в литературный обзор вошли 36 публикаций (35 и 1 соответственно).

*Трансренальная ДНК как диагностический маркер ТБ.* В медицине внеклеточные фрагменты ДНК являются ценным неинвазивным биомаркером раковых мутаций, применяются в мониторинге трансплантации органов и пренатальном скрининге. Известно, что специфичная для микобактерий туберкулезного комплекса последовательность IS6110 также может проникать через почечный барьер при лизисе клетки и обнаруживаться в моче. Экстракция трансренальной ДНК (тр-ДНК) *Mycobacterium tuberculosis* впервые была показана в 2000 году, однако целевой поиск начался относительно недавно. Чувствительность и специфичность анализа тр-ДНК для диагностики ТБ в различных исследованиях варьируют от 29 до 100 % [5]. Причиной может быть недостаточная изученность преаналитического этапа пробоподготовки.

Установлено, что тип раствора для консервации и метод экстракции ДНК имеют решающее значение для выделения ДНК. Так, уровень

амплифицированной тр-ДНК *M. tuberculosis* в образцах мочи, консервированных этилендиаминтетрауксусным буфером, был значительно ниже, чем при консервировании реактивом Streck (США). Методы выделения тр-ДНК различаются по способности улавливать ее короткие фрагменты. Так, например, наборы Norgen (Biotek, Канада), QIAamp (Qiagen, Германия) и MagMAX (Applied Biosystems, США) обладают минимальной способностью извлекать фрагменты, а гибридационный захват и Q-Sepharose (GE Healthcare, США), напротив, показали высокий уровень экстракции ДНК патогена в моче [6].

Анализ тр-ДНК в когорте из 428 взрослых пациентов из Южной Африки с подозрением на ТБ легких показал чувствительность метода 42,9 % и специфичность 88,6 %. Среди ЛЖВ чувствительность и специфичность составили 45,2 и 89,0 % соответственно. Комбинация микроскопии мазка мокроты и тр-ДНК позволила увеличить чувствительность до 83,8 % и специфичность до 96,6 % [7]. Несмотря на низкую чувствительность, данный диагностический тест в сочетании с микроскопией мокроты может быть доступным методом выявления ТБ в ВИЧ-эндемичных регионах.

Для повышения чувствительности диагностики совершенствуется метод гибридационного захвата ДНК путем использования технологии магнитных шариков, которая снижает влияние ингибиторов мочи на полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и увеличивает уровень извлечения фрагментов до 40–50 % [8, 9].

Недавнее когортное исследование в Южной Африке представило высокочувствительный метод очистки, в котором используются гибридационные зонды, иммобилизованные на магнитных шариках, для захвата короткой тр-ДНК *M. tuberculosis*. Чувствительность и специфичность анализа в диагностике активного ТБ легких составили 83,7 и 100,0 % соответственно. Важно отметить, что чувствительность была незначительно выше для ВИЧ-инфицированных пациентов (88,2 %) по сравнению с ВИЧ-неинфицированными (73,3 %) и не зависела от

количества CD4-клеток крови. Тем не менее авторы подчеркивают, что для максимального извлечения и обнаружения тр-ДНК требуется дальнейшая разработка специальных протоколов [10, 11].

Тр-ДНК также стала объектом высокопроизводительного секвенирования генома *M. tuberculosis* из мочи людей с коинфекцией ТБ/ВИЧ. При сравнении с эталонным геномом штамма H37Rv микобактерии туберкулеза (МБТ) пять мишеней были отобраны для создания праймеров и зондов для ПЦР. Однако сравнительный анализ разработанных тестов по результатам NGS (next generation sequencing, секвенирование нового поколения) не выявил значительного повышения чувствительности и специфичности по сравнению с предыдущими эмпирически разработанными технологиями [12].

*IP-10 как диагностический маркер ТБ.* Многочисленные сообщения свидетельствуют о биомаркерной роли интерферон-гамма-индуцируемого протеина 10 (IP-10) в метаболических, сердечно-сосудистых, онкологических и инфекционных заболеваниях. По химической природе IP-10 представляет собой белок массой 10 кДа, индуцируемый гамма-интерфероном и секретируемый моноцитами, эндотелиальными клетками, жировой тканью, фибробластами и Т-лимфоцитами. Следовательно, ТБ, как Т-лимфоцит-опосредованное заболевание, может иметь корреляцию с продукцией IP-10 в моче [13].

В одном из исследований уровень IP-10 измеряли методом иммуноферментного анализа (ИФА) в образцах мочи и сыворотки, взятых у 23 больных активным ТБ и 21 здорового взрослого человека. Уровни IP-10 в моче значительно увеличивались через 2 месяца противотуберкулезной терапии и снижались к завершению лечения [14].

Наблюдательное исследование, проведенное в Уганде, продемонстрировало, что уровни IP-10 в моче также повышены у пациентов с активным ТБ, хотя разница была значимой только у ВИЧ-положительных пациентов, у которых

уровень IP-10 при этом обратно коррелировал с уровнем CD4-лимфоцитов в крови. Однако было показано отсутствие различий между уровнями IP-10 при активном ТБ и пневмонии. Эти данные свидетельствуют о том, что IP-10 может являться неспецифическим показателем воспаления [15].

Данные о неспецифичности IP-10 были подтверждены при изучении его уровня в моче и крови 128 детей разного ВИЧ-статуса и возраста. Уровни IP-10 оказались выше у детей с респираторными заболеваниями по сравнению с контрольной группой (здоровые взрослые) независимо от наличия ТБ [16, 17].

*Другие диагностические биомаркеры ТБ.* Субъединица 16S рибосомальной РНК (16S-рРНК) является одной из трех основных типов рРНК и составляет основу прокариотических рибосом. 16S-рРНК была выбрана в качестве потенциального диагностического маркера ТБ в моче, т. к. связана с рибосомальными белками *M. tuberculosis*. Обзор публикаций выявил только два исследования, обнаруживающие 16S-рРНК в моче при легочном и внелегочном ТБ. Методами секвенирования с универсальными праймерами установлена последовательность микобактериальной 16S-рРНК в моче у 70 % больных внелегочным ТБ, в то время как в группе лиц с ТБ легких положительный результат был получен лишь у 18 % [18].

Согласно современным представлениям о латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ), микобактериальная ДНК может обнаруживаться в клинических образцах без роста культуры и не обязательно свидетельствует о наличии активного заболевания. Однако идентификация комплементарной ДНК, построенной на основе праймера РНК, может подтверждать жизнеспособность бактерий. Исследование, проведенное в Испании, показало, что у пациентов с ТБ 16S-рРНК чаще всего определяется в бактериологически отрицательных легочных и внелегочных образцах, включая мочу. Эти данные могут послужить базой для создания теста на основе мочи, определяющего стадию (активную или латентную) туберкулезной инфекции [19].



Различные виды масс-спектрометрического анализа широко используются для выявления биомаркеров ТБ в моче. В прицельном исследовании биомаркеров с помощью HPLC-MS (high-performance liquid chromatography – mass spectrometry, высокоэффективная жидкостная хроматография – масс-спектрометрия) установлено, что уровни диацетилспермина, неоптерина, сиаловой кислоты и N-ацетилгексозамина в моче больных ТБ отличаются от данных пациентов с нетуберкулезными заболеваниями и здоровых людей [20].

В недавнем исследовании были обнаружены новые биомаркеры, позволяющие различать ЛТИ, активный ТБ и нетуберкулезные заболевания. Метод UPLC-MS (ultra-performance liquid chromatography – mass spectrometry, ультраэффективная жидкостная хроматография – масс-спектрометрия) с дальнейшим многофакторным статистическим анализом показал, что глутатион и гистамин могут быть потенциальными молекулярными маркерами активности туберкулезного процесса [21].

Метод LC-MS/MS (liquid chromatography – tandem mass spectrometry, жидкостная хроматография – тандемная масс-спектрометрия) использовался для протеомного анализа мочи у пациентов с ТБ. Показано, что комбинация из пяти белков (глутатионпероксидаза 3, нейротримин, рецептор полиовируса, семейство сигнальных молекул активации лимфоцитов 1 и гемицентин 2) имеет чувствительность 83 % при выявлении ТБ. Кроме того, комбинация любых трех белков из панели с пятью белками может эффективно дифференцировать ТБ от ЛТИ со специфичностью 92 % [22].

В некоторых исследованиях описана роль летучих органических соединений в диагностике ТБ. Например, при помощи GC-MS (gas chromatography – mass spectrometry, газовая хроматография – масс-спектрометрия) летучие органические соединения были обнаружены в выдыхаемом воздухе, сыворотке и моче пациентов с ТБ в отличие от здоровых людей.

Чувствительность и специфичность анализа достигали 90 % и зависели от ВИЧ-статуса обследуемых лиц [23, 24].

Помимо масс-спектрометрии для обнаружения биомаркеров использовался мультиплексный протеомный анализ мочи SOMAscan, который определил группу антигенов *M. tuberculosis* (85A, 85B, 85C, GroES, GroEL2, DnaK, CFP10, KAD, CFP2, RplL и TPX). Однако авторы исследования отмечают, что наблюдаемые различия в моче между пациентами с ТБ и контрольной группой имели ограниченную диагностическую ценность, что указывает на необходимость дальнейшей оценки SOMАмеров с использованием других платформ и типов образцов [25].

В двух исследованиях методом ИФА в образцах мочи были определены антитела к белкам *M. tuberculosis* (Rv1681 и Rv1859) у 44 % больных ТБ в сравнении с пациентами с инфекцией *Escherichia coli*, нетуберкулезными тропическими заболеваниями и здоровыми лицами [26, 27]. Данные результаты свидетельствуют о потенциальной дифференциально-диагностической ценности выявленных антигенов.

В крупном исследовании в Южной Африке при помощи технологии мультиплексного анализа Luminex, основанного на принципах ИФА и проточной цитофлуориметрии, была разработана четырехмаркерная биосигнатура (sIL6R, MMP-9, IL-2Ra, IFN- $\gamma$ ) для ВИЧ-инфицированных пациентов с ТБ, отличающая их от пациентов с другими респираторными заболеваниями. Данная система показала чувствительность 86 % и специфичность 95 %. У ВИЧ-отрицательных пациентов достоверные результаты продемонстрировала двухмаркерная биосигнатура (sIL6R и sIL-2Ra) с чувствительностью 54 % и специфичностью 80 % [28].

*Предикторы эффективности лечения ТБ.* Эффективность противотуберкулезного лечения определяется временем конверсии культуры из мокроты пациента. Тем не менее ряд биомаркеров может стать альтернативным под-

ходом к оценке эффективности терапии. Пилотное исследование метаболитических продуктов в моче с помощью метода GC-MS показало роль продуктов метаболизма тирозина-фенилаланина (норэпинефрин, 2,5-дигидроксibenзойная кислота, 4-гидроксibenзойная кислота, гидрохинон и 4-гидроксигиппуровая кислота) в диагностике ТБ и оценке ответа на его лечение [29]. Авторы работы выявили изменения метаболитического профиля на фоне терапии и его сходство у излеченных и здоровых участников.

В нескольких исследованиях было показано, что продукты метаболизма полиаминов можно рассматривать в качестве предикторов эффективности противотуберкулезного лечения. Например, уровень N1, N12-диацетилспермина (DiAcSpm) в моче, определенный методами LC-MS/MS и ИФА, значительно снижался уже через 14 дней стандартной терапии ТБ (рифампицином, изониазидом, пипразинамидом и этамбутолом) при успешном исходе лечения [30–32].

По результатам нецелевой масс-спектрометрии установлен значительно более высокий уровень человеческого пептида SLC1G в моче пациентов с активным ТБ по сравнению с лицами, контактировавшими с ними, и здоровыми людьми. Кроме того, снижение уровня SLC1G наблюдалось уже через неделю лечения у пациентов с успешным исходом по сравнению с больными с неэффективным исходом [33].

Все описанные биомаркеры эффективности лечения ТБ коррелировали с бактериальной нагрузкой в образцах мокроты и могут применяться для раннего прогнозирования ответа на лечение, однако нуждаются в дополнительных исследованиях.

При изучении метаболома хозяина после фазы интенсивного лечения в образцах мочи 23 пациентов с ТБ были выявлены биомаркеры снижения оксидативного стресса, изменения ряда ферментов в ответ на лекарственные средства и динамика продукции инсулина в организме [34].

Одно из исследований, проведенное с участием пациентов с подтвержденным легочным ТБ, показало, что 12 молекулярных особенностей малых молекул, идентифицированных в моче с помощью LC-MS (liquid chromatography – mass spectrometry, жидкостная хроматография – масс-спектрометрия), можно использовать в качестве показателя раннего ответа на стандартный режим лечения [35].

Анализ органических кислот в моче пациентов с ТБ из Южной Африки, проведенный методом GC×GC-TOFMS (comprehensive two-dimensional gas chromatography – time-of-flight mass spectrometry, комплексная двухмерная газовая хроматография – времяпролетная масс-спектрометрия), показал наилучшую прогностическую способность двух кислот (3,5-дигидроксibenзойной и 3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-пропионовой): в группе с неуспешным исходом лечения были определены их повышенные уровни еще до начала лечения [36].

При оценке метаболитического предиктора эффективности противотуберкулезной терапии необходимо учитывать роль факторов, способных изменить метаболитическую активность хозяина и повлиять на исход лечения (ВИЧ, сахарный диабет, пищевые привычки, употребление алкоголя, изменение функции печени и почек). Большинство исследований, описанных выше, обычно не содержат анализ данных факторов и оценку случаев с множественной лекарственной устойчивостью.

**Обсуждение.** Цель настоящего обзора состояла в том, чтобы обобщить результаты исследований диагностических биомаркеров мочи для выявления ТБ. Были проанализированы публикации, описывающие более 30 различных биомаркеров, потенциально значимых для диагностики ТБ и оценки эффективности его лечения (см. таблицу).

Рассмотренные исследования имели гетерогенный дизайн и методологию, и многие из них не включали анализ чувствительности и специфичности биомаркера и сравнение с «золотым стандартом» диагностики ТБ (бактери-

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЙ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ 2010–2021 годов,  
ОПИСЫВАЮЩИХ ДИАГНОСТИЧЕСКУЮ ЦЕННОСТЬ БИОМАРКЕРОВ ТБ В МОЧЕ  
BRIEF DESCRIPTION OF ENGLISH-LANGUAGE STUDIES ON THE DIAGNOSTIC VALUE  
OF TB BIOMARKERS IN URINE PUBLISHED BETWEEN 2010 AND 2021

Исследование (год, место)	Биомаркер мочи (метод обнаружения)	Выборка и группы сравнения	Методы статистического анализа	Методы сравнения	Диагностическая ценность биомаркера и метода, <i>M</i> (95% ДИ)
Petrone L. et al. [16] (2015, Уганда)	IP-10 (ELISA (ИФА))	111 детей с под- зрением на активный ТБ, 33 здоровых взрослых, 79 детей с другими респиратор- ными заболеваниями в качестве контроля	Хи-квадрат, крите- рий Краскела–Уол- лиса, <i>U</i> -критерий Манна–Уитни, ROC-анализ, коэф- фициент корреля- ции Спирмена	Коммерческие тесты QFT-IT и кожная проба с туберкулином	Чувствительность 52,6 (28,9–75,6) %; специ- фичность 93,9 (79,8– 99,3) %
Das M.K. et al. [29] (2015, Индия)	Продукты метаболизма тирозина и фенилалани- на (GC-MS)	21 пациент с актив- ным ТБ и 21 пациент без ТБ, 11 здоровых людей (контроль)	Метод частичной регрессии наимень- ших квадратов	Анализ мокро- ты методом Xpert MTB/RIF	AUC = 0,85 (0,72–0,96)
Luies L. et al. [36] (2017, Южная Африка)	3,5-дигидроксибензой- ная и 3-(4-гидрокси- 3-метоксифенил)- пропионовая кислоты (GC×GC-TOFMS)	31 пациент с ТБ; 21 с благоприятным исхо- дом лечения, 10 с без- успешным лечением	<i>U</i> -критерий Манна– Уитни, ROC-анализ	Микроскопия мазка мокроты, бактериологи- ческое исследо- вание мокроты, типирование штаммов	AUC = 0,94 (0,84–1,00)
Patel K. et al. [7] (2018, Южная Африка)	Тр-ДНК (ПЦР)	428 взрослых с подо- зрением на легочный ТБ	Метод Клоппера– Пирсона	Бактериологи- ческое исследо- вание мокроты (Vastec MGIT)	Чувствительность 42,9 (35,4–50,5) %; специ- фичность 88,6 (83,9– 92,4) %
Isa F. et al. [20] (2018, Гаити)	Диацетилспермин, неоптерин, сиа- ловая кислота и N-ацетилгексозамин (HPLC-MS)	Основная когорта: 102 пациента с ТБ и 102 участника без ТБ. Валидационная ко- горта: 50 пациентов с ТБ и 50 пациентов с другими легочными заболеваниями	ROC-анализ	Микроскопия мазка и/или бактериологи- ческое исследо- вание мокроты	Чувствительность и специфичность бо- лее 95 % в основной когорте и более 82 % в валидационной когорте

Окончание табл.

Исследование (год, место)	Биомаркер мочи (метод обнаружения)	Выборка и группы сравнения	Методы статистического анализа	Методы сравнения	Диагностическая ценность биомаркера и метода, M (95% ДИ)
Xia Q. et al. [31] (2019, африканские страны, Гаити)	DiAcSprm (LC-MS, ELISA)	34 пациента с ТБ, успешно пролеченных препаратами первой линии (HRZE) 1 год, 35 пациентов с ТБ, получивших альтернативное лечение (14 дней)	T-критерий Стьюдента, ROC-анализ	Микроскопия мазка мокроты	AUC = 85,76 (72,05–99,48) % для LC-MS-анализа; AUC = 83,82 (70,01–97,64) % для ELISA
Egbo O.A. et al. [28] (2020, Южная Африка)	Биосигнатура: sIL-6R, MMP-9, IL-2Ra, IFN-γ (мультиплексный анализ Luminex (ИФА и точная цитофлуориметрия))	34 пациента с ТБ, 117 пациентов с другими респираторными заболеваниями	U-критерий Манна-Уитни, ROC-анализ, индекс Юдена	Микроскопия мазка и бактериологическое исследование мокроты, рентгенография органов грудной клетки	Чувствительность и специфичность: 85,7 (42,1–99,6) % и 94,7 (74,0–99,9) % у ВИЧ-инфицированных пациентов; 53,9 (33,4–73,4) % и 79,6 (70,3–87,1) % у ВИЧ-отрицательных пациентов
Oreskovic A. et al. [10] (2021, Южная Африка)	Тр-ДНК (NGS с использованием очистки, на основе специфичной последовательности)	49 пациентов с ТБ, 24 пациента без ТБ	Метод Багисты-Пайка, точный критерий Фишера, U-критерий Манна-Уитни, коэффициент корреляции Спирмена	Анализ мокроты методом Хрэт МТВ/RIF	Чувствительность 83,7 (71,0–91,5) %; специфичность 100 (86,2–100) %
Deng J. et al. [21] (2021, Китай)	Глутатион, гистамин (UPLC-MS, ELISA)	30 пациентов с активным ТБ, 30 пациентов с ЛТИ и 30 пациентов без ТБ	ROC-анализ	Микроскопия мазка или бактериологическое исследование мокроты, тест-системы QFT или кожный тест с туберкулином	AUC = 0,763; 0,982; 0,880 для глутатиона в каждой группе пациентов; AUC = 0,926; 0,998; 0,884 для гистамина соответственно
Liu L. et al. [22] (2021, Китай)	Комбинация любых трех белков из панели (глутатионпероксидаза 3, нейтрофиллин, рецептор полиовируса, семейство сигнальных молекул активации лимфоцитов 1, гемипентин 2) (LC-MS/MS)	52 пациента с ТБ, 52 здоровых контроля и 52 пациента с ЛТИ	ROC-анализ	Микроскопия мазка или бактериологическое исследование мокроты	Чувствительность: 82,7 % при различении пациентов с ТБ и здоровых контроля; 92,3 % при различении пациентов с ТБ и ЛТИ (p < 0,05)



ологический метод с использованием жидкой культуры MGIT 960 и/или твердых культур либо комбинированный клинико-микробиологический стандарт). Неоднородность подходов и вариантов анализа затрудняли метаанализ данных. Для внедрения методов на практике необходимо проведение большего количества валидационных исследований.

Чувствительность и специфичность обнаружения тр-ДНК *M. tuberculosis* варьировали от 29 до 79 % и от 67 до 100 % соответственно и существенно зависели от методики выделения ДНК и ВИЧ-статуса пациента по данным исследований. IP-10 с чувствительностью 53 % и специфичностью 66 % оказался более полезен как неспецифический маркер воспаления. Четырехмаркерная белковая биосигнатура (sIL6R, MMP-9, IL-2Ra, IFN- $\gamma$ ) для диагностики активного ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов и двухмаркерная биосигнатура (sIL6R и sIL-2Ra) у ВИЧ-отрицательных пациентов показали чувствительность 85,7 и 53,9 %, а специфичность 94,7 и 79,6 % соответственно. Диагностическая чувствительность и специфичность свыше 82–95 % были установлены для

диацетилпермина, неоптерина, сиаловой кислоты и N-ацетилгексозамина в моче.

Поиск показал малое количество биомаркеров, которые могли бы служить предикторами клинического исхода или раннего ответа на лечение ТБ. Описанные биомаркеры не использовались для оценки эффективности лечения ТБ с множественной лекарственной устойчивостью.

Таким образом, биомаркеры ТБ в моче являются потенциально полезными для диагностики легочного ТБ и контроля эффективности противотуберкулезного лечения, обладая рядом преимуществ по сравнению с традиционными методами диагностики ТБ. Совершенствование уже существующих, разработка и внедрение новых методов диагностики способствуют снижению бремени и ликвидации ТБ.

**Финансирование.** Исследование поддержано грантом Министерства образования и науки Российской Федерации (уникальный идентификатор проекта RFMEFI61019X0020, соглашение № 075-15-2019-006) в рамках программы Европейского союза Horizon 2020 (грантовое соглашение № 825673).

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

## Список литературы

1. Global Tuberculosis Report 2021 / World Health Organization. Geneva, 2021. 57 p.
2. Drobniowski F., Nikolayevskyy V., Maxeiner H., Balabanova Y., Casali N., Kontsevaya I., Ignatyeva O. Rapid Diagnostics of Tuberculosis and Drug Resistance in the Industrialized World: Clinical and Public Health Benefits and Barriers to Implementation // BMC Med. 2013. Vol. 11. Art. № 190. DOI: [10.1186/1741-7015-11-190](https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-190)
3. High Priority Target Product Profiles for New Tuberculosis Diagnostics: Report of a Consensus Meeting / World Health Organization. Geneva, 28–29 April 2014. 96 p. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/135617> (дата обращения: 06.04.2022).
4. Lateral Flow Urine Lipoarabinomannan Assay (LF-LAM) for the Diagnosis of Active Tuberculosis in People Living with HIV. Policy Update 2019 / World Health Organization. Geneva, 2019. 44 p.
5. Fernández-Carballo B.L., Broger T., Wyss R., Banaei N., Denking C.M. Toward the Development of a Circulating Free DNA-Based *in vitro* Diagnostic Test for Infectious Diseases: A Review of Evidence for Tuberculosis // J. Clin. Microbiol. 2019. Vol. 57, № 4. Art. № e01234-18. DOI: [10.1128/JCM.01234-18](https://doi.org/10.1128/JCM.01234-18)
6. Oreskovic A., Brault N.D., Panpradist N., Lai J.J., Lutz B.R. Analytical Comparison of Methods for Extraction of Short Cell-Free DNA from Urine // J. Mol. Diagn. 2019. Vol. 21, № 6. P. 1067–1078. DOI: [10.1016/j.jmoldx.2019.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.07.002)
7. Patel K., Nagel M., Wesolowski M., Dees S., Rivera-Milla E., Geldmacher C., Dheda K., Hoelscher M., Labugger I. Evaluation of a Urine-Based Rapid Molecular Diagnostic Test with Potential to Be Used at Point-of-Care for Pulmonary Tuberculosis: Cape Town Cohort // J. Mol. Diagn. 2018. Vol. 20, № 2. P. 215–224. DOI: [10.1016/j.jmoldx.2017.11.005](https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2017.11.005)

8. Bordelon H., Russ P.K., Wright D.W., Haselton F.R. A Magnetic Bead-Based Method for Concentrating DNA from Human Urine for Downstream Detection // PLoS One. 2013. Vol. 8, № 7. Art. № e68369. DOI: [10.1371/journal.pone.0068369](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068369)
9. Bordelon H., Ricks K.M., Pask M.E., Russ P.K., Solinas F., Baglia M.L., Short P.A., Nel A., Blackburn J., Dheda K., Zamudio C., Cáceres T., Wright D.W., Haselton F.R., Pettit A.C. Design and Use of Mouse Control DNA for DNA Biomarker Extraction and PCR Detection from Urine: Application for Transrenal *Mycobacterium tuberculosis* DNA Detection // J. Microbiol. Methods. 2017. Vol. 136. P. 65–70. DOI: [10.1016/j.mimet.2017.02.010](https://doi.org/10.1016/j.mimet.2017.02.010)
10. Oreskovic A., Panpradist N., Marangu D., Ngwane M.W., Magcaba Z.P., Ngcobo S., Ngcobo Z., Horne D.J., Wilson D.P.K., Shapiro A.E., Drain P.K., Lutz B.R. Diagnosing Pulmonary Tuberculosis by Using Sequence-Specific Purification of Urine Cell-Free DNA // J. Clin. Microbiol. 2021. Vol. 59, № 8. Art. № e0007421. DOI: [10.1128/JCM.00074-21](https://doi.org/10.1128/JCM.00074-21)
11. Oreskovic A., Waalkes A., Holmes E.A., Rosenthal C.A., Wilson D.P.K., Shapiro A.E., Drain P.K., Lutz B.R., Salipante S.J. Characterizing the Molecular Composition and Diagnostic Potential of *Mycobacterium tuberculosis* Urinary Cell-Free DNA Using Next-Generation Sequencing // Int. J. Infect. Dis. 2021. Vol. 112. P. 330–337. DOI: [10.1016/j.ijid.2021.09.042](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.042)
12. Sinkov V.V., Ogarkov O.B., Plotnikov A.O., Gogoleva N.E., Zhdanova S.N., Pervanchuk V.L., Belkova N.L., Koshcheev M.E., Thomas T.A., Liu J., Zorkaltseva E.Y., Heysell S.K. Metagenomic Analysis of Mycobacterial Transrenal DNA in Patients with HIV and Tuberculosis Coinfection // Infect. Genet. Evol. 2020. Vol. 77. Art. № 104057. DOI: [10.1016/j.meegid.2019.104057](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.104057)
13. Hayney M.S., Henriquez K.M., Barnet J.H., Ewers T., Champion H.M., Flannery S., Barrett B. Serum IFN- $\gamma$ -Induced Protein 10 (IP-10) as a Biomarker for Severity of Acute Respiratory Infection in Healthy Adults // J. Clin. Virol. 2017. Vol. 90. P. 32–37. DOI: [10.1016/j.jcv.2017.03.003](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.03.003)
14. Kim S.Y., Kim J., Kim D.R., Kang Y.A., Bong S., Lee J., Kim S., Lee N.S., Sim B., Cho S.N., Kim Y.S., Lee H. Urine IP-10 as a Biomarker of Therapeutic Response in Patients with Active Pulmonary Tuberculosis // BMC Infect. Dis. 2018. Vol. 18, № 1. Art. № 240. DOI: [10.1186/s12879-018-3144-3](https://doi.org/10.1186/s12879-018-3144-3)
15. Petrone L., Cannas A., Vanini V., Cuzzi G., Aloï F., Nsubuga M., Sserunkuma J., Nazziwa R.A., Jugheli L., Lukindo T., Girardi E., Antinori A., Pucci L., Reither K., Goletti D. Blood and Urine Inducible Protein 10 as Potential Markers of Disease Activity // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2016. Vol. 20, № 11. P. 1554–1561. DOI: [10.5588/ijtld.16.0342](https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0342)
16. Petrone L., Cannas A., Aloï F., Nsubuga M., Sserunkuma J., Nazziwa R.A., Jugheli L., Lukindo T., Girardi E., Reither K., Goletti D. Blood or Urine IP-10 Can Not Discriminate Between Active Tuberculosis and Respiratory Diseases Different from Tuberculosis in Children // Biomed. Res. Int. 2015. Vol. 2015. Art. № 589471. DOI: [10.1155/2015/589471](https://doi.org/10.1155/2015/589471)
17. Cannas A., Calvo L., Chiacchio T., Cuzzi G., Vanini V., Lauria F.N., Pucci L., Girardi E., Goletti D. IP-10 Detection in Urine Is Associated with Lung Diseases // BMC Infect. Dis. 2010. Vol. 10. Art. № 333. DOI: [10.1186/1471-2334-10-333](https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-333)
18. Fortún J., Martín-Dávila P., Gómez-Mampaso E., González-García A., Barbolla I., Gómez-García I., Wikman P., Ortíz J., Navas E., Cuartero C., Gijón D., Moreno S. Extra-Pulmonary Tuberculosis: Differential Aspects and Role of 16S-rRNA in Urine // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2014. Vol. 18, № 4. P. 478–485. DOI: [10.5588/ijtld.13.0555](https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0555)
19. Cubero N., Esteban J., Palenque E., Rosell A., Garcia M.J. Evaluation of the Detection of *Mycobacterium tuberculosis* with Metabolic Activity in Culture-Negative Human Clinical Samples // Clin. Microbiol. Infect. 2013. Vol. 19, № 3. P. 273–278. DOI: [10.1111/j.1469-0691.2012.03779.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03779.x)
20. Isa F., Collins S., Lee M.H., Decome D., Dorvil N., Joseph P., Smith L., Salerno S., Wells M.T., Fischer S., Bean J.M., Pape J.W., Johnson W.D., Fitzgerald D.W., Rhee K.Y. Mass Spectrometric Identification of Urinary Biomarkers of Pulmonary Tuberculosis // EBioMedicine. 2018. Vol. 31. P. 157–165. DOI: [10.1016/j.ebiom.2018.04.014](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.04.014)
21. Deng J., Liu L., Yang Q., Wei C., Zhang H., Xin H., Pan S., Liu Z., Wang D., Liu B., Gao L., Liu R., Pang Y., Chen X., Zheng J., Jin Q. Urinary Metabolomic Analysis to Identify Potential Markers for the Diagnosis of Tuberculosis and Latent Tuberculosis // Arch. Biochem. Biophys. 2021. Vol. 704. Art. № 108876. DOI: [10.1016/j.abb.2021.108876](https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108876)

22. Liu L., Deng J., Yang Q., Wei C., Liu B., Zhang H., Xin H., Pan S., Liu Z., Wang D., Pang Y., Chen X., Gao L., Zheng J., Liu R., Jin Q. Urinary Proteomic Analysis to Identify a Potential Protein Biomarker Panel for the Diagnosis of Tuberculosis // IUBMB Life. 2021. Vol. 73, № 8. P. 1073–1083. DOI: [10.1002/iub.2509](https://doi.org/10.1002/iub.2509)
23. Dang N.A., Janssen H.-G., Kolk A.H. Rapid Diagnosis of TB Using GC-MS and Chemometrics // Bioanalysis. 2013. Vol. 5, № 24. P. 3079–3097. DOI: [10.4155/bio.13.288](https://doi.org/10.4155/bio.13.288)
24. Sandlund J., Lim S., Queralto N., Huang R., Yun J., Taba B., Song R., Odero R., Ouma G., Sitati R., Murithi W., Cain K.P., Banaei N. Development of Colorimetric Sensor Array for Diagnosis of Tuberculosis Through Detection of Urinary Volatile Organic Compounds // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2018. Vol. 92, № 4. P. 299–304. DOI: [10.1016/j.diagmicrobio.2018.06.014](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.06.014)
25. Russell T.M., Green L.S., Rice T., Kruh-Garcia N.A., Dobos K., De Groot M.A., Hraha T., Sterling D.G., Janjic N., Ochsner U.A. Potential of High-Affinity, Slow Off-Rate Modified Aptamer Reagents for *Mycobacterium tuberculosis* Proteins as Tools for Infection Models and Diagnostic Applications // J. Clin. Microbiol. 2017. Vol. 55, № 10. P. 3072–3088. DOI: [10.1128/JCM.00469-17](https://doi.org/10.1128/JCM.00469-17)
26. Pollock N.R., Macovei L., Kanunfre K., Dhiman R., Restrepo B.I., Zarate I., Pino P.A., Mora-Guzman F., Fujiwara R.T., Michel G., Kashino S.S., Campos-Neto A. Validation of *Mycobacterium tuberculosis* Rv1681 Protein as a Diagnostic Marker of Active Pulmonary Tuberculosis // J. Clin. Microbiol. 2013. Vol. 51, № 5. P. 1367–1373. DOI: [10.1128/JCM.03192-12](https://doi.org/10.1128/JCM.03192-12)
27. Kim S.H., Lee N.-E., Lee J.S., Shin J.H., Lee J.Y., Ko J.-H., Chang C.L., Kim Y.-S. Identification of Mycobacterial Antigens in Human Urine by Use of Immunoglobulin G Isolated from Sera of Patients with Active Pulmonary Tuberculosis // J. Clin. Microbiol. 2016. Vol. 54, № 6. P. 1631–1637. DOI: [10.1128/JCM.00236-16](https://doi.org/10.1128/JCM.00236-16)
28. Eribo O.A., Leqheka M.S., Malherbe S.T., McAnda S., Stanley K., van der Spuy G.D., Walzl G., Chegou N.N. Host Urine Immunological Biomarkers as Potential Candidates for the Diagnosis of Tuberculosis // Int. J. Infect. Dis. 2020. Vol. 99. P. 473–481. DOI: [10.1016/j.ijid.2020.08.019](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.019)
29. Das M.K., Bishwal S.C., Das A., Dabral D., Badireddy V.K., Pandit B., Varghese G.M., Nanda R.K. Deregulated Tyrosine-Phenylalanine Metabolism in Pulmonary Tuberculosis Patients // J. Proteome Res. 2015. Vol. 14, № 4. P. 1947–1956. DOI: [10.1021/acs.jproteome.5b00016](https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.5b00016)
30. Fitzgerald B.L., Mahapatra S., Farmer D.K., McNeil M.R., Casero R.A. Jr., Belisle J.T. Elucidating the Structure of *N*<sup>1</sup>-Acetylisoptureanine: A Novel Polyamine Catabolite in Human Urine // ACS Omega. 2017. Vol. 2, № 7. P. 3921–3930. DOI: [10.1021/acsomega.7b00872](https://doi.org/10.1021/acsomega.7b00872)
31. Xia Q., Lee M.H., Rhee K., Isa F. 1886. *N*<sup>1</sup>, *N*<sup>12</sup>-Diacetylspermine as Potential Urinary Biomarker to Monitor Treatment Response and Bacterial Load in Pulmonary Tuberculosis // Open Forum Infect. Dis. 2019. Vol. 6, suppl. 2. Art. № S53. DOI: [10.1093/ofid/ofz359.116](https://doi.org/10.1093/ofid/ofz359.116)
32. Xia Q., Lee M.H., Walsh K.F., McAulay K., Bean J.M., Fitzgerald D.W., Dupnik K.M., Johnson W.D., Pape J.W., Rhee K.Y., Isa F. Urinary Biomarkers of Mycobacterial Load and Treatment Response in Pulmonary Tuberculosis // JCI Insight. 2020. Vol. 5, № 18. Art. № e136301. DOI: [10.1172/jci.insight.136301](https://doi.org/10.1172/jci.insight.136301)
33. Fitzgerald B.L., Islam M.N., Graham B., Mahapatra S., Webb K., Boom W.H., Malherbe S.T., Joloba M.L., Johnson J.L., Winter J., Walzl G., Belisle J.T. Correction to “Elucidation of a Novel Human Urine Metabolite as a Seryl-Leucine Glycopeptide and as a Biomarker of Effective Anti-Tuberculosis Therapy” // ACS Infect. Dis. 2019. Vol. 5, № 6. P. 1042–1043. DOI: [10.1021/acsinfectdis.9b00068](https://doi.org/10.1021/acsinfectdis.9b00068)
34. Combrink M., du Preez I., Ronacher K., Walzl G., Loots D.T. Time-Dependent Changes in Urinary Metabolome Before and After Intensive Phase Tuberculosis Therapy: A Pharmacometabolomics Study // OMICS. 2019. Vol. 23, № 11. P. 560–572. DOI: [10.1089/omi.2019.0140](https://doi.org/10.1089/omi.2019.0140)
35. Mahapatra S., Hess A.M., Johnson J.L., Eisenach K.D., DeGroot M.A., Gitta P., Joloba M.L., Kaplan G., Walzl G., Boom W.H., Belisle J.T. A Metabolic Biosignature of Early Response to Anti-Tuberculosis Treatment // BMC Infect. Dis. 2014. Vol. 14. Art. № 53. DOI: [10.1186/1471-2334-14-53](https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-53)
36. Luies L., van Reenen M., Ronacher K., Walzl G., Loots D.T. Predicting Tuberculosis Treatment Outcome Using Metabolomics // Biomark. Med. 2017. Vol. 11, № 12. P. 1057–1067. DOI: [10.2217/bmm-2017-0133](https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0133)

## References

1. *Global Tuberculosis Report 2021*. World Health Organization. Geneva, 2021. 57 p.
2. Drobniowski F., Nikolayevskyy V., Maxeiner H., Balabanova Y., Casali N., Kontsevaya I., Ignatyeva O. Rapid Diagnostics of Tuberculosis and Drug Resistance in the Industrialized World: Clinical and Public Health Benefits and Barriers to Implementation. *BMC Med.*, 2013, vol. 11. Art. no. 190. DOI: [10.1186/1741-7015-11-190](https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-190)
3. *High Priority Target Product Profiles for New Tuberculosis Diagnostics: Report of a Consensus Meeting*. World Health Organization. Geneva, 28–29 April 2014. 96 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/135617> (accessed: 6 April 2022).
4. *Lateral Flow Urine Lipoarabinomannan Assay (LF-LAM) for the Diagnosis of Active Tuberculosis in People Living with HIV. Policy Update 2019*. World Health Organization. Geneva, 2019. 44 p.
5. Fernández-Carballo B.L., Broger T., Wyss R., Banaei N., Denking C.M. Toward the Development of a Circulating Free DNA-Based *in vitro* Diagnostic Test for Infectious Diseases: A Review of Evidence for Tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.*, 2019, vol. 57, no. 4. Art. no. e01234-18. DOI: [10.1128/JCM.01234-18](https://doi.org/10.1128/JCM.01234-18)
6. Oreskovic A., Brault N.D., Panpradist N., Lai J.J., Lutz B.R. Analytical Comparison of Methods for Extraction of Short Cell-Free DNA from Urine. *J. Mol. Diagn.*, 2019, vol. 21, no. 6, pp. 1067–1078. DOI: [10.1016/j.jmoldx.2019.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.07.002)
7. Patel K., Nagel M., Wesolowski M., Dees S., Rivera-Milla E., Geldmacher C., Dheda K., Hoelscher M., Labugger I. Evaluation of a Urine-Based Rapid Molecular Diagnostic Test with Potential to Be Used at Point-of-Care for Pulmonary Tuberculosis: Cape Town Cohort. *J. Mol. Diagn.*, 2018, vol. 20, no. 2, pp. 215–224. DOI: [10.1016/j.jmoldx.2017.11.005](https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2017.11.005)
8. Bordelon H., Russ P.K., Wright D.W., Haselton F.R. A Magnetic Bead-Based Method for Concentrating DNA from Human Urine for Downstream Detection. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 7. Art. no. e68369. DOI: [10.1371/journal.pone.0068369](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068369)
9. Bordelon H., Ricks K.M., Pask M.E., Russ P.K., Solinas F., Baglia M.L., Short P.A., Nel A., Blackburn J., Dheda K., Zamudio C., Cáceres T., Wright D.W., Haselton F.R., Pettit A.C. Design and Use of Mouse Control DNA for DNA Biomarker Extraction and PCR Detection from Urine: Application for Transrenal *Mycobacterium tuberculosis* DNA Detection. *J. Microbiol. Methods*, 2017, vol. 136, pp. 65–70. DOI: [10.1016/j.mimet.2017.02.010](https://doi.org/10.1016/j.mimet.2017.02.010)
10. Oreskovic A., Panpradist N., Marangu D., Ngwane M.W., Magcaba Z.P., Ngcobo S., Ngcobo Z., Horne D.J., Wilson D.P.K., Shapiro A.E., Drain P.K., Lutz B.R. Diagnosing Pulmonary Tuberculosis by Using Sequence-Specific Purification of Urine Cell-Free DNA. *J. Clin. Microbiol.*, 2021, vol. 59, no. 8. Art. no. e0007421. DOI: [10.1128/JCM.00074-21](https://doi.org/10.1128/JCM.00074-21)
11. Oreskovic A., Waalkes A., Holmes E.A., Rosenthal C.A., Wilson D.P.K., Shapiro A.E., Drain P.K., Lutz B.R., Salipante S.J. Characterizing the Molecular Composition and Diagnostic Potential of *Mycobacterium tuberculosis* Urinary Cell-Free DNA Using Next-Generation Sequencing. *Int. J. Infect. Dis.*, 2021, vol. 112, pp. 330–337. DOI: [10.1016/j.ijid.2021.09.042](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.042)
12. Sinkov V.V., Ogarkov O.B., Plotnikov A.O., Gogoleva N.E., Zhdanova S.N., Pervanchuk V.L., Belkova N.L., Koshcheev M.E., Thomas T.A., Liu J., Zorkaltseva E.Y., Heysell S.K. Metagenomic Analysis of Mycobacterial Transrenal DNA in Patients with HIV and Tuberculosis Coinfection. *Infect. Genet. Evol.*, 2020, vol. 77. Art. no. 104057. DOI: [10.1016/j.meegid.2019.104057](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.104057)
13. Hayney M.S., Henriquez K.M., Barnet J.H., Ewers T., Champion H.M., Flannery S., Barrett B. Serum IFN- $\gamma$ -Induced Protein 10 (IP-10) as a Biomarker for Severity of Acute Respiratory Infection in Healthy Adults. *J. Clin. Virol.*, 2017, vol. 90, pp. 32–37. DOI: [10.1016/j.jcv.2017.03.003](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.03.003)
14. Kim S.Y., Kim J., Kim D.R., Kang Y.A., Bong S., Lee J., Kim S., Lee N.S., Sim B., Cho S.N., Kim Y.S., Lee H. Urine IP-10 as a Biomarker of Therapeutic Response in Patients with Active Pulmonary Tuberculosis. *BMC Infect. Dis.*, 2018, vol. 18, no. 1. Art. no. 240. DOI: [10.1186/s12879-018-3144-3](https://doi.org/10.1186/s12879-018-3144-3)
15. Petrone L., Cannas A., Vanini V., Cuzzi G., Aloï F., Nsubuga M., Sserunkuma J., Nazziwa R.A., Jugheli L., Lukindo T., Girardi E., Antinori A., Pucci L., Reither K., Goletti D. Blood and Urine Inducible Protein 10 as Potential Markers of Disease Activity. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2016, vol. 20, no. 11, pp. 1554–1561. DOI: [10.5588/ijtld.16.0342](https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0342)



16. Petrone L., Cannas A., Aloï F., Nsubuga M., Sserumkuma J., Nazziwa R.A., Jugheli L., Lukindo T., Girardi E., Reither K., Goletti D. Blood or Urine IP-10 Can Not Discriminate Between Active Tuberculosis and Respiratory Diseases Different from Tuberculosis in Children. *Biomed. Res. Int.*, 2015, vol. 2015. Art. no. 589471. DOI: [10.1155/2015/589471](https://doi.org/10.1155/2015/589471)
17. Cannas A., Calvo L., Chiacchio T., Cuzzi G., Vanini V., Lauria F.N., Pucci L., Girardi E., Goletti D. IP-10 Detection in Urine Is Associated with Lung Diseases. *BMC Infect. Dis.*, 2010, vol. 10. Art. no. 333. DOI: [10.1186/1471-2334-10-333](https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-333)
18. Fortún J., Martín-Dávila P., Gómez-Mampaso E., González-García A., Barbolla I., Gómez-García I., Wikman P., Ortíz J., Navas E., Cuartero C., Gijón D., Moreno S. Extra-Pulmonary Tuberculosis: Differential Aspects and Role of 16S-rRNA in Urine. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, no. 4, pp. 478–485. DOI: [10.5588/ijtld.13.0555](https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0555)
19. Cubero N., Esteban J., Palenque E., Rosell A., Garcia M.J. Evaluation of the Detection of *Mycobacterium tuberculosis* with Metabolic Activity in Culture-Negative Human Clinical Samples. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2013, vol. 19, no. 3, pp. 273–278. DOI: [10.1111/j.1469-0691.2012.03779.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03779.x)
20. Isa F., Collins S., Lee M.H., Decome D., Dorvil N., Joseph P., Smith L., Salerno S., Wells M.T., Fischer S., Bean J.M., Pape J.W., Johnson W.D., Fitzgerald D.W., Rhee K.Y. Mass Spectrometric Identification of Urinary Biomarkers of Pulmonary Tuberculosis. *EBioMedicine*, 2018, vol. 31, pp. 157–165. DOI: [10.1016/j.ebiom.2018.04.014](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.04.014)
21. Deng J., Liu L., Yang Q., Wei C., Zhang H., Xin H., Pan S., Liu Z., Wang D., Liu B., Gao L., Liu R., Pang Y., Chen X., Zheng J., Jin Q. Urinary Metabolomic Analysis to Identify Potential Markers for the Diagnosis of Tuberculosis and Latent Tuberculosis. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2021, vol. 704. Art. no. 108876. DOI: [10.1016/j.abb.2021.108876](https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108876)
22. Liu L., Deng J., Yang Q., Wei C., Liu B., Zhang H., Xin H., Pan S., Liu Z., Wang D., Pang Y., Chen X., Gao L., Zheng J., Liu R., Jin Q. Urinary Proteomic Analysis to Identify a Potential Protein Biomarker Panel for the Diagnosis of Tuberculosis. *IUBMB Life*, 2021, vol. 73, no. 8, pp. 1073–1083. DOI: [10.1002/iub.2509](https://doi.org/10.1002/iub.2509)
23. Dang N.A., Janssen H.-G., Kolk A.H. Rapid Diagnosis of TB Using GC-MS and Chemometrics. *Bioanalysis*, 2013, vol. 5, no. 24, pp. 3079–3097. DOI: [10.4155/bio.13.288](https://doi.org/10.4155/bio.13.288)
24. Sandlund J., Lim S., Queralto N., Huang R., Yun J., Taba B., Song R., Odero R., Ouma G., Sitati R., Murithi W., Cain K.P., Banaei N. Development of Colorimetric Sensor Array for Diagnosis of Tuberculosis Through Detection of Urinary Volatile Organic Compounds. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2018, vol. 92, no. 4, pp. 299–304. DOI: [10.1016/j.diagmicrobio.2018.06.014](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.06.014)
25. Russell T.M., Green L.S., Rice T., Kruh-Garcia N.A., Dobos K., De Groote M.A., Hraha T., Sterling D.G., Janjic N., Ochsner U.A. Potential of High-Affinity, Slow Off-Rate Modified Aptamer Reagents for *Mycobacterium tuberculosis* Proteins as Tools for Infection Models and Diagnostic Applications. *J. Clin. Microbiol.*, 2017, vol. 55, no. 10, pp. 3072–3088. DOI: [10.1128/JCM.00469-17](https://doi.org/10.1128/JCM.00469-17)
26. Pollock N.R., Macovei L., Kanunfre K., Dhiman R., Restrepo B.I., Zarate I., Pino P.A., Mora-Guzman F., Fujiwara R.T., Michel G., Kashino S.S., Campos-Neto A. Validation of *Mycobacterium tuberculosis* Rv1681 Protein as a Diagnostic Marker of Active Pulmonary Tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.*, 2013, vol. 51, no. 5, pp. 1367–1373. DOI: [10.1128/JCM.03192-12](https://doi.org/10.1128/JCM.03192-12)
27. Kim S.H., Lee N.-E., Lee J.S., Shin J.H., Lee J.Y., Ko J.-H., Chang C.L., Kim Y.-S. Identification of Mycobacterial Antigens in Human Urine by Use of Immunoglobulin G Isolated from Sera of Patients with Active Pulmonary Tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.*, 2016, vol. 54, no. 6, pp. 1631–1637. DOI: [10.1128/JCM.00236-16](https://doi.org/10.1128/JCM.00236-16)
28. Eribo O.A., Leqheka M.S., Malherbe S.T., McAnda S., Stanley K., van der Spuy G.D., Walzl G., Chegou N.N. Host Urine Immunological Biomarkers as Potential Candidates for the Diagnosis of Tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 99, pp. 473–481. DOI: [10.1016/j.ijid.2020.08.019](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.019)
29. Das M.K., Bishwal S.C., Das A., Dabral D., Badireddy V.K., Pandit B., Varghese G.M., Nanda R.K. Deregulated Tyrosine-Phenylalanine Metabolism in Pulmonary Tuberculosis Patients. *J. Proteome Res.*, 2015, vol. 14, no. 4, pp. 1947–1956. DOI: [10.1021/acs.jproteome.5b00016](https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.5b00016)
30. Fitzgerald B.L., Mahapatra S., Farmer D.K., McNeil M.R., Casero R.A. Jr., Belisle J.T. Elucidating the Structure of N<sup>1</sup>-Acetylisoptureanine: A Novel Polyamine Catabolite in Human Urine. *ACS Omega*, 2017, vol. 2, no. 7, pp. 3921–3930. DOI: [10.1021/acsomega.7b00872](https://doi.org/10.1021/acsomega.7b00872)



31. Xia Q., Lee M.H., Rhee K., Isa F. 1886.  $N^1$ ,  $N^2$ -Diacetylspermine as Potential Urinary Biomarker to Monitor Treatment Response and Bacterial Load in Pulmonary Tuberculosis. *Open Forum Infect. Dis.*, 2019, vol. 6, suppl. 2. Art. no. S53. DOI: [10.1093/ofid/ofz359.116](https://doi.org/10.1093/ofid/ofz359.116)
32. Xia Q., Lee M.H., Walsh K.F., McAulay K., Bean J.M., Fitzgerald D.W., Dupnik K.M., Johnson W.D., Pape J.W., Rhee K.Y., Isa F. Urinary Biomarkers of Mycobacterial Load and Treatment Response in Pulmonary Tuberculosis. *JCI Insight*, 2020, vol. 5, no. 18. Art. no. e136301. DOI: [10.1172/jci.insight.136301](https://doi.org/10.1172/jci.insight.136301)
33. Fitzgerald B.L., Islam M.N., Graham B., Mahapatra S., Webb K., Boom W.H., Malherbe S.T., Joloba M.L., Johnson J.L., Winter J., Walzl G., Belisle J.T. Correction to “Elucidation of a Novel Human Urine Metabolite as a Seryl-Leucine Glycopeptide and as a Biomarker of Effective Anti-Tuberculosis Therapy”. *ACS Infect. Dis.*, 2019, vol. 5, no. 6, pp. 1042–1043. DOI: [10.1021/acsinfecdis.9b00068](https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.9b00068)
34. Combrink M., du Preez I., Ronacher K., Walzl G., Loots D.T. Time-Dependent Changes in Urinary Metabolome Before and After Intensive Phase Tuberculosis Therapy: A Pharmacometabolomics Study. *OMICS*, 2019, vol. 23, no. 11, pp. 560–572. DOI: [10.1089/omi.2019.0140](https://doi.org/10.1089/omi.2019.0140)
35. Mahapatra S., Hess A.M., Johnson J.L., Eisenach K.D., DeGroot M.A., Gitta P., Joloba M.L., Kaplan G., Walzl G., Boom W.H., Belisle J.T. A Metabolic Biosignature of Early Response to Anti-Tuberculosis Treatment. *BMC Infect. Dis.*, 2014, vol. 14. Art. no. 53. DOI: [10.1186/1471-2334-14-53](https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-53)
36. Luies L., van Reenen M., Ronacher K., Walzl G., Loots D.T. Predicting Tuberculosis Treatment Outcome Using Metabolomics. *Biomark. Med.*, 2017, vol. 11, no. 12, pp. 1057–1067. DOI: [10.2217/bmm-2017-0133](https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0133)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z138

**Yuliya A. Popova\*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1684-6636>  
**Elena S. Khimova\*\*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4255-3207>  
**Platon I. Eliseev\*\*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9039-4557>  
**Ol'ga F. Kolodkina\*\*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9600-8845>  
**Andrey A. Neminushchiy\*\*\*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9332-7990>  
**Galina I. Maminova\*\*\*\*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0724-1611>  
**Saida M. Gadzhizade\*\*\*\*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9161-1381>  
**Andrey O. Maryandyshev\*\*\*\*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8485-5625>

\*Northern State Medical University  
(Arkhangelsk, Russian Federation)

\*\*Arkhangelsk Tuberculosis Clinic  
(Arkhangelsk, Russian Federation)

\*\*\*Arkhangelsk Regional Clinical Hospital  
(Arkhangelsk, Russian Federation)

\*\*\*\*Northern Medical Clinical Centre named after N.A. Semashko,  
Federal Medical and Biological Agency  
(Arkhangelsk, Russian Federation)

\*\*\*\*\*Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov  
(Arkhangelsk, Russian Federation)

**Corresponding author:** Yuliya Popova, address: prosp. Novgorodskiy 28, Arkhangelsk, 163002, Russian Federation; e-mail: antyulia811@gmail.com

**For citation:** Popova Yu.A., Khimova E.S., Eliseev P.I., Kolodkina O.F., Neminushchiy A.A., Maminova G.I., Gadzhizade S.M., Maryandyshev A.O. The Role of Urine Biomarkers in Diagnosing Pulmonary Tuberculosis (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2023, vol. 11, no. 2, pp. 217–231. DOI: 10.37482/2687-1491-Z138

## THE ROLE OF URINE BIOMARKERS IN DIAGNOSING PULMONARY TUBERCULOSIS (Review)

Diagnosis of tuberculosis (TB) based on sputum analysis has limitations for certain categories of patients (older adults, children, and people living with HIV). An alternative approach is a non-invasive urine-based method, which provides a large sample volume and a quick result. We searched for English-language publications from 2010 to 2021 in PubMed and Cochrane databases using the terms *tuberculosis + urine + biomarkers*. Papers on urine lipoarabinomannan testing were excluded as this topic has been sufficiently studied elsewhere. The reviewed publications cover more than 30 urine biomarkers used to diagnose TB and evaluate treatment effectiveness. Urine transrenal DNA extraction continues to be investigated, although its diagnostic sensitivity and specificity depend on the extraction method and patient's HIV status. IP-10 is likely to be a non-specific inflammatory marker; however, its level correlates with TB/HIV status and may be useful for assessing TB treatment response. Further, the article shows the potential of metabolomic biomarkers and biosignatures for measuring the activity of TB infection and distinguishing it from other respiratory diseases. The number of reliable biomarkers predicting TB treatment outcomes is limited. Numerous untargeted studies have used mass spectrometry to detect metabolomic and proteomic biomarkers in urine. The publications are heterogeneous in design and methods; few studies have analysed the specificity and sensitivity of the diagnostic methods covered. In future, a combination of host and pathogen biomarkers could increase the sensitivity and specificity of TB diagnosis.

**Keywords:** *metabolomic analysis, MALDI-TOF mass spectrometry, tuberculosis diagnosis, predictors of TB treatment effectiveness, IP-10, transrenal DNA, urine biomarkers.*

Received 27 November 2022

Accepted 4 April 2023

Published 10 April 2023

Поступила 27.11.2022

Принята 04.04.2023

Опубликована 10.04.2023