

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ И ПРЕДИКЦИЯ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗА

Н.В. Мальцева, И.Б. Викторова, О.М. Казанцева, С.В. Архипова, А.Л. Ханин

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новокузнецк, Россия

Резюме. Поиск прогностических маркеров коинфекции ВИЧ и туберкулез (ВИЧ/ТБ), особенно при множественной лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* (МЛУ МБТ), ассоциированной с низкими показателями излечения ТБ, является актуальным в связи с проблемой выбора адекватных противотуберкулезных мер, способных снизить уровень летальности. Обследованы 113 больных ВИЧ/ТБ в возрасте от 24 до 58 лет (70 мужчин и 43 женщины), находившихся на стационарном лечении в Новокузнецком клиническом противотуберкулезном диспансере в период с 2017 по 2019 гг. МЛУ МБТ (резистентность одновременно к изониазиду и рифампицину) обнаружена у 50 пациентов (31 мужчина и 19 женщин) в возрасте от 24 до 54 лет. У 12 больных с МЛУ МБТ имелась дополнительная резистентность к фторхинолонам. В группу контроля включено 49 практически здоровых лиц в возрасте от 27 до 72 лет (26 женщин и 23 мужчины), не имеющих признаков очаговой и системной инфекции с умеренно выраженными возрастными изменениями. В образцах плазмы крови методом твердофазного иммуноферментного анализа определены концентрации общих (неспецифических) иммуноглобулинов классов E, M, G, A (в том числе секреторного иммуноглобулина A, sIgA). Для статистической обработки результатов использованы пакеты лицензионных программ InStatII, Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 22. Выявлен большой интервал индивидуальной вариабельности количества CD4-лимфоцитов как среди умерших, так и среди живущих обследованных пациентов с ВИЧ/ТБ, что является недостатком использования этого показателя для предикции летальности. Установлено, что содержание общих IgE, IgM, IgG, IgA и sIgA в плазме крови больных ВИЧ/ТБ выше в сравнении с контролем, а у умерших больных концентрация IgE и sIgA больше, чем у живущих. Установлен коэффициент предикции (КП) исхода заболевания для пациентов с ВИЧ/ТБ и МЛУ МБТ, равный отношению произведения концентраций IgE, IgM, IgA и секреторного IgA в плазме крови к количеству CD4-лимфоцитов ($KП = \text{IgE} \times \text{IgM} \times \text{IgA} \times \text{sIgA} / \text{CD4}$). КП более 200 был выявлен у 77% умерших и 6% живущих пациентов. Относительный риск летального исхода при $KП > 200$ оказался очень высоким ($OR = 56,7, p < 0,0001$) и был в 8,5 раз выше, чем при $CD4 < 200$ ($OR = 6,7, p = 0,0237$). Выявленная положительная корреляционная связь КП с летальным исходом более значима, чем у показателя CD4. Представленные результаты позволяют предложить КП в качестве эффективного прогностического критерия при ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ для клинического использования.

Ключевые слова: коинфекция ВИЧ/туберкулез, предикция, исход заболевания, летальность, IgE, IgM, IgG, IgA, sIgA.

Адрес для переписки:

Мальцева Нина Васильевна
654005, Россия, Кемеровская обл., г. Новокузнецк,
пр. Строителей, 5, НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России.
Тел.: 8 (384) 345-56-41. Факс: 8 (384) 345-42-19.
E-mail: ninamaltseva2015@mail.ru

Contacts:

Nina V. Maltseva
654005, Russian Federation, Kemerovo Region, Novokuznetsk,
Stroitelei pr., 5, Novokuznetsk State Institute for Further Training
of Physicians, Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH.
Phone: +7 (384) 345-56-41. Fax: +7 (384) 345-42-19.
E-mail: ninamaltseva2015@mail.ru

Для цитирования:

Мальцева Н.В., Викторова И.Б., Казанцева О.М., Архипова С.В., Ханин А.Л. Иммуноглобулины и предикция летальности при клиническом течении коинфекции ВИЧ и туберкулеза // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 3. С. 539–548. doi: 10.15789/2220-7619-IAP-1366

Citation:

Maltseva N.V., Viktorova I.B., Kazantseva O.M., Arkhipova S.V., Khanin A.L. Immunoglobulins and predicted mortality in clinical course of concomitant HIV and TB infection // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 3, pp. 539–548. doi: 10.15789/2220-7619-IAP-1366

IMMUNOGLOBULINS AND PREDICTED MORTALITY IN CLINICAL COURSE OF CONCOMITANT HIV AND TB INFECTION

Maltseva N.V., Viktorova I.B., Kazantseva O.M., Arkhipova S.V., Khanin A.L.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH, Novokuznetsk, Russian Federation

Abstract. A search for prognostic markers of HIV and tuberculosis coinfection (HIV/TB), especially in case of *Mycobacterium tuberculosis* multidrug resistance (MDR MBT) associated with low rates of TB eradication, is of relevance in connection with the problem of choosing adequate anti-TB therapy which is able to decrease mortality. 113 HIV/TB patients aged 24 to 58 years were examined: 70 males and 43 females hospitalized at the Novokuznetsk TB Clinic during the 2017–2019 period. MDR MBT (concomitant resistance to Isoniazid and Rifampicin) was found in 50 patients (12 patients with MDR MBT had additional resistance to Fluoroquinolones) aged 24 to 54 years — 31 males and 19 females. The control group consisted of 49 healthy individuals aged 27 to 72 years (26 females and 23 males) lacking focal and systemic infections with moderately pronounced age-related changes. In plasma samples, concentration of total (non-specific) immunoglobulins of classes E, M, G, A (including secretory immunoglobulin A, sIgA) were measured by using enzyme-linked immunosorbent assay. Data statistical processing was performed by using licensed software packages InStatII, Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 22. An extended range of individual variability in count of peripheral blood CD4 lymphocytes was revealed both among non-survivor and survivor patients with HIV/TB examined, being a drawback of using such parameter as lethality predictor. It was found that the serum level of total IgE, IgM, IgG, IgA and sIgA in patients with HIV/TB was higher than that one in control group, whereas in non-survivor vs. survivor patients the concentration of IgE and sIgA was elevated. The coefficient of disease outcome prediction (CP) for patients with HIV/TB and MDR MBT was calculated being equal to the ratio of the multiplication of serum concentration of IgE, IgM, IgA and secretory IgA to CD4 lymphocyte count ($CP = IgE \times IgM \times IgA \times sIgA/CD4$). CP higher than 200 was detected in 77% non-survivor and 6% of survivor patients. The relative risk of death with $CP > 200$ was very high ($OR = 56.7, p < 0.0001$) being 8.5 times higher than that one upon $CD4 < 200$ ($OR = 6.7, p = 0.0237$). A positive correlation between CP and lethal outcome was more valuable than that of CD4. The data presented allow us to propose CP for clinical use as an effective prognostic criterion for HIV/TB with MDR MBT.

Key words: HIV/tuberculosis coinfection, prediction, outcome of the disease, mortality, IgE, IgM, IgG, IgA, sIgA.

ВИЧ-инфекция остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения: на сегодняшний день она унесла более 35,4 млн жизней. В 2017 г. около миллиона людей в мире умерли от последствий ВИЧ-инфекции. Напряженность эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции проявляется и в увеличении числа инфицированных ВИЧ, и в росте летальности среди больных ВИЧ-инфекцией. Прогрессия ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита наиболее часто приводит к развитию туберкулеза (ТБ), занимающего в России лидирующую позицию (в 50% случаев) среди причин смерти больных ВИЧ-инфекцией. Известно, что при туберкулезе у больных ВИЧ-инфекцией (коинфекция ВИЧ/ТБ) часто выявляется множественная лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* (МЛУ МБТ), наличие которой ассоциировано с низкими показателями излечения ТБ и более высокими показателями летальности в сравнении с пациентами с сохраненной лекарственной чувствительностью *Mycobacterium tuberculosis*.

Поиск прогностических маркеров ВИЧ/ТБ и особенно при МЛУ МБТ является актуальным в связи с проблемой выбора адекватных противотуберкулезных мер, способных снизить уровень летальности. Некоторые из пред-

ложенных предикторов, связанные с успешными результатами лечения, включают высокий индекс массы тела, использование более четырех эффективных препаратов, отрицательный исходный результат микроскопии мазка мокроты, использование фторхинолонов или линезолида в схеме лечения резистентного туберкулеза, проведение хирургической резекции и применение персонализированного лечения [12, 14, 16]. К предикторам неблагоприятного прогноза и неудовлетворительных результатов лечения, кроме МЛУ МБТ [20, 24], относят низкий индекс массы тела [11], наличие множественных локализаций туберкулеза и выраженную иммуносупрессию [5, 6, 9, 18]. Низкий иммунный статус, определяемый по количеству CD4-лимфоцитов в крови, и неподдавленная вирусная нагрузка (ВН), в том числе на фоне антиретровирусной терапии (АРТ), считаются основными предикторами летального исхода при коинфекции ВИЧ/ТБ [15, 19, 23, 26, 27]. Однако среди умерших пациентов нередко встречаются лица, относящиеся к группе с плохо прогнозируемым летальным исходом, т. е. у них не наблюдается выраженной иммуносупрессии и отмечается снижение вирусной нагрузки при адекватной АРТ. С другой стороны, нередко среди долгоживущих обнаруживаются

лица с выраженным иммунодефицитом, у которых количество CD4-лимфоцитов меньше 100 клеток в 1 мкл крови. Проблема предикции неблагоприятных исходов в этой категории пациентов, особенно при МЛУ МБТ, является крайне важной и требует выявления дополнительных прогностических факторов/маркеров ВИЧ/ТБ, использование которых позволит оптимизировать лечебно-диагностическую тактику и программу диспансерного наблюдения больных.

Более двух десятилетий назад установлено, что развитие ВИЧ-инфекции сопровождается существенным повышением уровня сывороточного IgE, которое ассоциировано с неблагоприятным прогнозом заболевания (переход в СПИД, смерть) [10]. Несмотря на давность установленного факта и выдвинутые гипотезы о механизме развития ВИЧ-инфекции по типу аллергических заболеваний [4], за прошедший временной срок проведено небольшое количество исследований Th2-звена иммунитета, ответственного за синтез антител, в том числе IgE-класса, у ВИЧ-инфицированных больных. Повышенный уровень сывороточного IgE при коинфекции ВИЧ/ТБ некоторые исследователи связывают с асимптоматическим инфицированием гельминтами [3]. Однако антитела IgE, как общие, так и антиген-специфические, определены в повышенной концентрации в крови не только при атопических и паразитарных заболеваниях, но и при бактериальных и вирусных инфекциях, и уже давно не подвергается сомнению участие IgE в иммунном ответе на инфицирование патогенами различного происхождения.

Цель работы — исследование эффективности показателей гуморального иммунитета в качестве предикторов летального исхода у пациентов с коинфекцией ВИЧ и туберкулеза, получающих противотуберкулезную терапию.

Материалы и методы

В исследование включены 113 больных коинфекцией ВИЧ и туберкулеза (ВИЧ/ТБ) в возрасте от 24 до 58 ($36,9 \pm 0,6$) лет: 70 мужчин (62%) в возрасте от 27 до 49 ($36,7 \pm 0,7$) лет и 43 женщины (38%) в возрасте от 24 до 58 ($37,1 \pm 1,2$) лет, находившиеся на стационарном лечении в Новокузнецком клиническом противотуберкулезном диспансере в период с 2017 по 2019 г.

МЛУ МБТ (резистентность одновременно к изониазиду и рифампицину) обнаружена у 50 пациентов (у 12 больных с МЛУ МБТ имелась дополнительная резистентность к фторхинолонам) в возрасте от 24 до 54 ($36,08 \pm 0,94$) лет, мужчин — 31 (62%), женщин — 19 (38%). Работающих было 14 (28%) человек, не работали

34 (68%) человека, инвалидами являлись 2 человека (4%). Злоупотребляли алкоголем 18 (36%) пациентов, 34 (68%) человека указали на инъекционное употребление психоактивных веществ в течение 2–23 лет. МЛУ МБТ была установлена методом абсолютных концентраций на плотных питательных средах и/или выявлением мутации в гене *rpoB*, ответственной за резистентность к рифампицину (маркер МЛУ) методом Xpert MTB/RIF.

Дополнительными критериями включения в исследование были имеющиеся сведения о количестве CD4-лимфоцитов в 1 мкл крови (исследование проводилось в Новокузнецком центре СПИД), проведение противотуберкулезной терапии согласно действующим федеральным клиническим рекомендациям (больные с МЛУ МБТ получали терапию по IV режиму, а при дополнительной устойчивости к фторхинолонам — по V режиму лечения ТБ) [2], согласие пациентов на участие в исследовании.

Гельминтозы не были диагностированы ни у одного больного по результатам рутинного обследования пациентов в противотуберкулезном учреждении (анализ кала на яйца глистов).

Вирусная нагрузка (ВН, количество копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови) определена методом ПЦР у 33 из 50 больных с МЛУ МБТ (66,0%) в Новокузнецком филиале «Кузбасского центра по профилактике и борьбе со СПИД».

Смертельные исходы за период с 2018 по начало 2019 г. зарегистрированы у 28 из 113 (25%) больных в возрасте от 27 до 54 лет ($35,9 \pm 1,1$ лет). Из них мужчин — 17 (61%), женщин — 11 (39%). По результатам аутопсии у большинства больных (более 90%) причиной смерти стало прогрессирование туберкулеза с полиорганным поражением. Сроки жизни больных с момента утверждения диагноза ТБ и взятия на диспансерный фтизиатрический учет до летального исхода составили от 38 до 1500 дней. У 14 (50%) из умерших пациентов имела место коинфекция ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ. Сроки жизни больных ВИЧ/ТБ с МЛУ/МБТ с момента утверждения диагноза ТБ и взятия на диспансерный фтизиатрический учет до летального исхода составили от 38 до 570 дней.

В группу контроля включено 49 практически здоровых лиц в возрасте от 27 до 72 лет (женщин — 26, мужчины — 23), не имеющих признаков очаговой и системной инфекции с умеренно выраженными возрастными изменениями (у лиц старше 60 лет).

Для выделения образцов плазмы у каждого больного забирали по 3 мл цельной венозной крови из локтевой вены в стандартные пробирки, содержащие ЭДТА-К3 (Guangzhou Improve Medical Instruments, Китай). В момент взятия крови на исследование пациенты нахо-

дились в интенсивной фазе лечения туберкулеза. Выделение плазмы проводили стандартно после осаждения клеток центрифугированием при 3000 об/мин в течение 5 минут.

В образцах плазмы крови определяли концентрацию неспецифических (общих) иммуноглобулинов E (IgE), M (IgM), G (IgG), A (IgA) и секреторного A (sIgA) с использованием стандартных наборов реагентов IgE общий-ИФА-БЕСТ-8660 (Вектор-Бест, Новосибирск), IgM общий-ИФА-БЕСТ-8664 (Вектор-Бест, Новосибирск), IgG общий-ИФА-БЕСТ-8662 (Вектор-Бест, Новосибирск), IgA общий-ИФА-БЕСТ-8666 (Вектор-Бест, Новосибирск) и IgA секреторный-ИФА-БЕСТ (набор реагентов А-8668, Вектор-Бест, Новосибирск) методом твердофазного иммуноферментного анализа на иммуноферментном автоматическом анализаторе «Лазурит» (Dunex Technologies, США).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Microsoft Excel версия 14.4.6 (141106), Statistica 6.0, InStatII, IBM SPSS Statistics 22. Стандартная обработка включала подсчет выборки (n — количество обследованных лиц), средних арифметических величин (M), ошибки средней (m), медианы (Me). Также учитывался диапазон разброса данных от минимального до максимального значения ($Min-Max$) в каждой исследуемой выборке. Значимость различий показателей между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (P). Относительный риск по конкретному признаку вычисляли как соотношение шансов ($OR = odds\ ratio$). Корреляционную связь (согласованное изменение двух признаков) между показателями оценивали с помощью

непараметрического критерия Спирмена (r). Влияние одного показателя на степень изменчивости другого оценивали по коэффициенту детерминации в % ($R = r^2 \times 100$). Критический уровень значимости (P) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

CD4 как прогностический критерий клинического течения коинфекции ВИЧ/ТБ. Сведения о количестве CD4-лимфоцитов имелись для всех обследованных больных. Выявлен большой интервал индивидуальной вариабельности количества CD4-лимфоцитов как среди умерших, так и среди живущих обследованных пациентов (табл. 1). В группе умерших больных с ВИЧ/ТБ диапазон значений количества CD4-лимфоцитов в 1 мкл крови варьировал от 40 до 852 ($M \pm m = 164,5 \pm 34,7$; $Me = 112,0$; $n = 28$), а в группе живущих — от 3 до 1624 ($M \pm m = 274,1 \pm 30,3$; $Me = 178,0$; $n = 85$), в среднем достоверно отличаясь между этими когортами ($P = 0,023$), что было обусловлено различным распределением в них пациентов с отличающимся иммунным статусом. У больных с МЛУ МБТ диапазон значений количества CD4-лимфоцитов в 1 мкл крови также сильно варьировал: у умерших от 50 до 683 ($M \pm m = 159,7 \pm 43,7$; $Me = 112,0$; $n = 14$), а у живущих — от 26 до 1624 ($M \pm m = 359,5 \pm 58,4$; $Me = 233,5$; $n = 36$), в среднем достоверно различаясь между этими когортами ($P = 0,0081$). В табл. 1 показано, что пациентов с числом CD4-лимфоцитов ≤ 200 /мкл среди умерших лиц относительно больше, чем среди живущих. Тем не менее как среди умерших, так и среди живущих обнаружены лица и с низкими, и с высо-

Таблица 1. Количество обследованных больных ВИЧ/ТБ с показателем CD4 (клеток/мкл крови) в различных интервалах при разном исходе заболевания

Table 1. The number of the examined HIV/TB patients with CD4 (cells/ μ l of blood) at various time points and with various disease outcomes

CD4	Количество обследованных больных ВИЧ/ТБ с разным исходом заболевания The number of the examined HIV/TB patients with different outcomes		
	Умершие больные Non-survivor patients	Живущие больные Survivor patients	
	Все обследованные больные ВИЧ/ТБ All the examined HIV/TB patients		
	$n = 35$	$n = 78$	
CD4 ≤ 100	14 (40%), $P_2 > 0,05$	21 (27%)	
100 < CD4 ≤ 200	15 (43%), $P_2 > 0,05$	20 (26%)	
CD4 > 200	6 (17%), $P_2 = 0,030$	37 (47%)	
	Обследованные больные ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ The examined HIV/TB patients with multidrug resistance of <i>Mycobacterium tuberculosis</i>		
	$n = 14$ (28%)	$n = 36$	
	CD4 ≤ 100	6 (43%), $P_2 > 0,05$	6 (17%)
	100 < CD4 ≤ 200	6 (43%), $P_2 > 0,05$	11 (31%)
CD4 > 200	2 (14%), $P_2 = 0,0237$	19 (53%)	

кими значениями количества CD4-лимфоцитов как во всей выборке обследованных больных ВИЧ/ТБ, так и среди больных с МЛУ МБТ. Выраженная вариабельность показателя CD4 в обеих когортах умерших и живущих пациентов обусловила низкий коэффициент детерминации и слабую по выраженности отрицательную корреляционную связь между количеством CD4-лимфоцитов и летальным исходом во всей выборке ($R = 5\%$, $r = -0,2156$, $P = 0,0219$, $n = 113$). В когорте пациентов с ВИЧ/ТБ и МЛУ МБТ корреляционная связь CD4 с летальным исходом была сильнее ($R = 14\%$, $r = -0,3797$, $P = 0,0065$, $n = 50$). ВН, определенная у 31 больного с МЛУ МБТ (62%), также широко варьировала в диапазоне от 500 до 4 708 296 копий/мл ($M = 656\ 042$ копии/мл, $Me = 471\ 408$ копий/мл). Подавленная ВН (< 500 копий/мл) обнаружена только у 2 из 33 обследованных больных (6,1%). Вариабельность обоих показателей (количества CD4-лимфоцитов и ВН) обусловила низкий коэффициент детерминации ($R = 13\%$, $P = 0,043$, $n = 33$) между ними, означающий слабое влияние ВН на показатель CD4-лимфоцитов, и среднюю отрицательную корреляционную связь ($r = -0,355$, $P = 0,043$, $n = 33$).

Таким образом, большая индивидуальная вариабельность показателя количества CD4-лимфоцитов как у умерших, так и у живущих обследованных нами пациентов с ВИЧ/ТБ является недостатком использования показателя количества CD4-лимфоцитов для предикции летальности.

Исследование общих (неспецифических) IgE, IgM, IgG, IgA и sIgA как прогностических марке-

ров клинического течения коинфекции ВИЧ/ТБ. Содержание общих IgE, IgM, IgG, IgA и sIgA в плазме крови больных коинфекцией ВИЧ/ТБ было выше в сравнении с данными показателями у практически здоровых людей (табл. 2). Наиболее сильно был увеличен уровень IgE: в среднем в 8,7 раза в выборке всех больных ВИЧ/ТБ и в 6,7 раза в когорте больных ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ. Вторым по значимости был прирост уровня sIgA: в 4 и 3,5 раза соответственно. Прирост количества остальных иммуноглобулинов был меньше: в 1,5–2 раза в сравнении с контролем. Гендерных различий не выявлено.

Содержание исследованных иммуноглобулинов у умерших больных в сравнении с живущими показано в табл. 3. Выявлено повышенное количество иммуноглобулинов двух классов — IgE и IgA — у умерших в сравнении с живущими, и поэтому данные показатели могут быть связаны с летальным исходом. Наиболее выраженный прирост концентрации IgE и sIgA наблюдался у больных ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ — в 2 и 1,4 раза, в то время как во всей выборке больных ВИЧ/ТБ — в 1,6 и 1,3 раза соответственно.

Корреляционная связь исследованных иммунных показателей с количеством CD4-лимфоцитов и с летальным исходом. Коэффициент предикции летальности среди больных ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ. Результаты, представленные в табл. 4, показывают, что концентрация в плазме крови IgE коррелирует с CD4 и летальным исходом как во всей выборке больных ВИЧ/ТБ, так и в когорте больных ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ. Среди других иммуноглобулинов наиболее высокая корреляция связывает sIgA с летальным исхо-

Таблица 2. Содержание общих IgE (ме/мл), IgM (мг/мл), IgG (мг/мл), IgA (мг/мл) и sIgA (мг/л) в плазме крови обследованных больных ВИЧ/ТБ

Table 2. Total serum IgE (IU/ml), IgM (mg/ml), IgG (mg/ml), IgA (mg/ml) and sIgA (mg/l) level in HIV/TB patients examined

Обследованные больные The examined patients	IgE	IgM	IgG	IgA	sIgA
Все обследованные больные ВИЧ/ТБ All the examined HIV/TB patients	375,8±34,9* (110) 215,8** [0,54–1228,09]*** P _{контроль} < 0,0001	3,1±0,2 (67) 3,2 [0,6–5,7] P _{контроль} < 0,0001	23,8±0,5 (110) 24,6 [9,94–35,1] P _{контроль} < 0,0001	3,7±0,2 (66) 3,7 [1,0–7,4] P _{контроль} = 0,004	13,4±0,7 (110) 11,1 [0,0–32,3] P _{контроль} < 0,0001
Обследованные больные ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ The examined HIV/TB patients with multidrug resistance of <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	287,8±43,6 (49) 153,2 [11,8–1072,5] P _{контроль} < 0,0001	3,0±0,2 (31) 3,5 [0,6–5,7] P _{контроль} < 0,0001	23,0±0,9 (49) 24,6 [10,9–33,0] P _{контроль} < 0,0001	3,3±0,3 (31) 3,5 [1,2–6,0] P _{контроль} = 0,0742	11,2±1,0 (49) 8,2 [2,0–26,7] P _{контроль} < 0,0001
Контроль The control	43,1±7,4 (49) 20,9 [0,1–186,8]	1,4±0,1 (35) 1,2 [0,3–3,4]	11,2±0,6 (35) 10,1 [7,0–24,1]	2,6±0,2 (35) 2,1 [1,0–5,8]	3,2±0,3 (49) 2,6 [0,9–13,2]

Примечание. В этой и последующих таблицах результаты представлены построчно как $M \pm m$ (*); в круглых скобках количество образцов плазмы крови, Me (**), [Min–Max] (***) — разброс данных от минимального до максимального значения; P — критерий Манна–Уитни, цифровое/буквенное обозначение рядом с P указывает на сравниваемую группу.

Note. The data presented line-by-line are shown as $M \pm m$ (*); number of plasma samples are shown in parentheses, Me — mediana (**), [Min–Max] — data ranging from minimal to maximal values (***); P, Mann–Whitney test, numerical/ letter-designation is shown nearby to P points at comparison group.

Таблица 3. Содержание общих IgE (МЕ/мл), IgM (мг/мл), IgG (мг/мл), IgA (мг/мл), sIgA (мг/л) в плазме крови обследованных пациентов с ВИЧ/ТБ при разном исходе заболевания

Table 3. Serum total IgE (IU/ml), IgM (mg/ml), IgG (mg/ml), IgA (mg/ml), sIgA (mg/l) level in HIV/TB patients examined regarding disease outcome

Обследованные лица The examined patients	IgE	IgM	IgG	IgA	sIgA
Все обследованные больные ВИЧ/ТБ All the examined HIV/TB patients					
Умершие больные Non-survivor patients	529,4±69,2 (26) 440,0 [61,1–1135,51] P _{живущие} = 0,003	3,4±0,3 (25) 3,4 [0,6–5,5] P _{живущие} > 0,05	24,7±0,9 (26) 24,6 [14,7–33,0] P _{живущие} > 0,05	4,2±0,3 (25) 4,1 [2,1–7,4] P _{живущие} = 0,020	16,0±1,3 (26) 17,5 [6,3–25,3] P _{живущие} = 0,027
Живущие больные Survivor patients	328,3±39,1 (84) 153,7 [0,5–1228,1]	2,9±0,2 (42) 2,7 [0,9–5,7]	23,5±0,6 (84) 24,6 [9,9–35,1]	3,2±0,3 (42) 3,3 [0,0–7,2]	12,6±0,8 (84) 9,7 [0,0–32,3]
Обследованные больные ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ The examined HIV/TB patients with multidrug resistance <i>Mycobacterium tuberculosis</i>					
Умершие больные Non-survivor patients	454,1±91,8 (14) 395,6 [65,1–072,5] P _{живущие} = 0,0067	3,3±0,4 (13) 3,4 [0,6–5,4] P _{живущие} > 0,05	23,6±1,4 (14) 24,8 [12,8–32,5] P _{живущие} > 0,05	3,7±0,2 (13) 3,9 [2,3–4,7] P _{живущие} > 0,05	14,2±1,6 (14) 14,8 [6,3–22,6] P _{живущие} = 0,0247
Живущие больные Survivor patients	221,2±45,0 (35) 126,0 [11,8–1020,8]	2,8±0,3 (18) 2,7 [0,9–5,7]	22,7±1,2 (35) 24,4 [10,9–33,0]	3,0±0,4 (18) 2,1 [1,2–6,0]	10,0±1,1 (35) 7,6 [2,0–26,7]

дом в когорте больных ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ. Был предпринят анализ корреляционной связи между разными коэффициентами, рассчитанными на их основе, и летальным исходом у пациентов при ВИЧ/ТБ и ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ (табл. 5). Наиболее сильная корреляционная связь с летальным исходом обнаружена при ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ для коэффициента, в который были включены показатели четырех иммуноглобулинов — IgE, IgM, IgA и sIgA. И в качестве коэффициента предикции летального исхода (КП) у больных ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ нами выбран коэффициент, равный отноше-

нию произведения концентраций IgE, IgM, IgA и секреторного IgA в плазме крови к количеству CD4-лимфоцитов ($KП = \frac{IgE \times IgM \times IgA \times sIgA}{CD4}$). КП более 200 был выявлен у 77% умерших и 6% живущих пациентов, т. е. количество умерших больных с КП > 200 превысило количество живущих с КП > 200 в 12,8 раза. КП положительно и сильно коррелировал с летальным исходом ($R = 50\%$, $r = 0,7090$, $P < 0,0001$, $n = 31$) и средне — с вирусной нагрузкой ($R = 21\%$, $r = 0,462$, $p = 0,046$, $n = 19$). Относительный риск летального исхода при КП > 200 оказался очень высоким ($OR = 56,7$, $P < 0,0001$).

Таблица 4. Корреляционная связь между иммуноглобулинами и количеством CD4-лимфоцитов и летальным исходом у обследованных пациентов с ВИЧ/ТБ

Table 4. A correlation between immunoglobulin level together with count of CD4 lymphocytes and lethal outcome in HIV/TB patients examined

Параметры Parameters	Все обследованные больные ВИЧ/ТБ All the examined HIV/TB patients	Обследованные больные ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ The examined HIV/TB patients with multidrug resistance of <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Все обследованные больные ВИЧ/ТБ All the examined HIV/TB patients	Обследованные больные ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ The examined HIV/TB patients with multidrug resistance of <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	CD4		Летальный исход/Lethal outcome	
IgE	R = 16%, r = -0,402, P = 0,000 (110)	R = 12%, r = -0,349, P = 0,014 (49)	R = 8%, r = 0,286, P = 0,002 (110)	R = 15%, r = 0,393, P = 0,0052 (49)
IgG	P > 0,05 (110)	P > 0,05 (49)	P > 0,05 (110)	P > 0,05 (49)
IgM	P > 0,05 (67)	P > 0,05 (31)	P > 0,05 (110)	P > 0,05 (31)
IgA	R = 6%, r = -0,243, P = 0,048 (67)	P > 0,05 (31)	R = 8%, r = 0,286, P = 0,019 (67)	P > 0,05 (31)
sIgA	R = 8%, r = -0,286, P = 0,002 (110)	P > 0,05 (49)	R = 4%, r = 0,212, P = 0,026 (110)	R = 11%, r = 0,326, P = 0,0223 (49)

На основании полученных результатов нами был предложен способ прогнозирования летального исхода при клиническом течении коинфекции ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ, основанный на вычислении КП, при превышении которым значения 200 можно прогнозировать летальный исход с 56,7-кратным относительным риском [1].

Сравнение эффективности показателей CD4 и КП как прогностических критериев клиническо-

го течения ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ. Представленные в табл. 6 полученные нами данные показывают, что при сходном индивидуальном разбросе у умерших и живущих больных ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ показателей CD4 (50–683 и 26–1624 соответственно) и КП (29–3244 и 1–1078 соответственно) обнаружена достоверная разница между этими когортами, заключающаяся в преобладании низких значений CD4 (< 200,

Таблица 5. Корреляционная связь между иммунными показателями и летальным исходом у больных ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ

Table 5. A correlation between immune parameters and mortality in HIV/TB patients with multidrug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*

Параметры Parameters	Корреляция Correlation	Граничный показатель Boundary indicator	Количество пациентов с граничным показателем The number of patients with a boundary indicator		Отношение числа умерших (в %) к числу живущих (в %) Ratio of non-survivor patients (in %) to survivor patients (in %)
			Умершие больные Non-survivor patients	Живущие больные Survivor patients	
CD4, клеток/мкл cells/ μ l	$r = -0,3797, P = 0,0065, n = 50$	< 200	12/15* (80%)	17/36** (47%)	1,7
IgE, МЕ/мл IU/ml	$r = 0,3929, P = 0,0052, n = 49$	> 200	11/14 (79%)	10/35 (29%)	2,7
IgM, мг/мл mg/ml	$P > 0,05, n = 31$	> 2	11/13 (85%)	12/18 (67%)	1,3
IgG, мг/мл mg/ml	$P > 0,05, n = 49$	> 16	14/17 (82%)	24/32 (75%)	1,1
IgA, мг/мл mg/ml	$P > 0,05, n = 31$	> 4	6/13 (46%)	5/18 (28%)	1,6
sIgA, мг/л mg/l	$r = 0,3258, P = 0,0223, n = 49$	> 5,5	14/14 (100%)	26/35 (74%)	1,4
IgE x IgM	$r = 0,6286, P = 0,0002, n = 31$	> 500	10/13 (77%)	3/18 (17%)	4,5
IgE x IgA	$r = 0,5116, P = 0,0033, n = 31$	> 1000	8/13 (62%)	3/18 (17%)	3,6
IgE x sIgA	$r = 0,4376, P = 0,0017, n = 49$	> 1500	11/14 (79%)	14/35 (40%)	2,0
IgM x IgA	$P > 0,05, n = 31$	> 10	8/13 (62%)	5/18 (28%)	2,2
IgM x sIgA	$r = 0,3801, P = 0,0349, n = 31$	> 30	10/13 (77%)	6/18 (33%)	2,3
sIgA x IgA	$r = 0,4239, P = 0,0175, n = 31$	> 30	10/13 (77%)	6/18 (33%)	2,3
IgE x IgA x IgM	$r = 0,5628, P = 0,0010, n = 31$	> 2000	11/13 (85%)	5/18 (28%)	3,0
IgE x sIgA x IgM	$r = 0,6066, P = 0,0003, n = 31$	> 9000	8/13 (62%)	3/18 (17%)	3,6
IgE x sIgA x IgA	$r = 0,5774, P = 0,0007, n = 31$	> 10 000	10/13 (77%)	3/18 (17%)	4,5
IgM x sIgA x IgA	$r = 0,4458, P = 0,0119, n = 31$	> 100	8/13 (62%)	7/18 (39%)	1,6
IgE x sIgA x IgM x IgA	$r = 0,6066, P = 0,0003, n = 31$	> 15 000	11/13 (85%)	4/18 (22%)	3,8
IgE/CD4 ⁺	$r = 0,4919, P = 0,0003, n = 49$	> 1,5	9/13 (69%)	6/35 (17%)	4,1
IgM/CD4 ⁺	$r = 0,6359, P = 0,0001, n = 31$	> 0,02	8/13 (62%)	3/18 (17%)	3,6
IgA/CD4 ⁺	$r = 0,6359, P = 0,0001, n = 31$	> 0,02	10/13 (77%)	2/18 (11%)	7,0
sIgA/CD4 ⁺	$r = 0,5015, P = 0,0002, n = 49$	> 0,1	9/14 (64%)	6/35 (17%)	3,8
IgE x IgM/CD4 ⁺	$r = 0,7309, P < 0,0001, n = 31$	> 3	11/13 (85%)	2/18 (11%)	7,7
IgE x IgA/CD4 ⁺	$r = 0,6505, P < 0,0001, n = 31$	> 10	7/13 (54%)	1/18 (6%)	9,0
IgE x sIgA/CD4 ⁺	$r = 0,5175, P = 0,0001, n = 49$	> 20	10/14 (71%)	5/35 (14%)	5,0
IgM x IgA/CD4 ⁺	$r = 0,6359, P = 0,0001, n = 31$	> 0,05	9/13 (69%)	3/18 (17%)	4,0
IgM x sIgA/CD4 ⁺	$r = 0,6724, P < 0,0001, n = 31$	> 0,2	10/13 (77%)	3/18 (17%)	4,5
sIgA x IgA/CD4 ⁺	$r = 0,6359, P = 0,0001, n = 31$	> 0,2	11/13 (85%)	3/18 (17%)	5,0
IgE x IgA x IgM/CD4 ⁺	$r = 0,7163, P < 0,0001, n = 31$	> 20	8/13 (62%)	1/18 (6%)	10,3
IgE x sIgA x IgA/CD4 ⁺	$r = 0,6505, P < 0,0001, n = 31$	> 30	11/13 (85%)	3/18 (17%)	5,0
IgE x sIgA x IgM/CD4 ⁺	$r = 0,7090, P < 0,0001, n = 31$	> 100	9/13 (69%)	1/18 (6%)	11,5
IgM x sIgA x IgA/CD4 ⁺	$r = 0,6505, P < 0,0001, n = 31$	> 1,0	8/13 (62%)	2/18 (11%)	5,6
IgE x sIgA x IgM x IgA/CD4 ⁺	$r = 0,7090, P < 0,0001, n = 31$	> 200	10/13 (77%)	1/18 (6%)	12,8

Примечание. За косой чертой указано *общее количество умерших больных, **общее количество живущих больных.
Note. Behind the slash is *total number of non-survival patients, **total number of survival patients.

Таблица 6. Сравнение CD4 (клеток/мкл крови) и коэффициента предикции (КП) как прогностических критериев коинфекции ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТTable 6. Comparing CD4 (cells/ μ l blood) and prediction coefficient (CP) as prognostic criterion for HIV/TB and MDR MBT coinfection

Параметры Parameters	Исход заболевания Disease outcome	
	Умершие больные ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ Non-survivor HIV/TB patients with multidrug resistance of <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Живущие больные ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ Survivor HIV/TB patients with multidrug resistance of <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	1	2
	(14) 28%	(36) 72%
	[Min–Max]	
CD4	[50–683], $P_2 = 0,002$	[26–1624]
КП/CP	[29–3244], $P_2 = 0,000$	[1–1078]
	Количество обследованных больных ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ The number of the examined HIV/TB patients with multidrug resistance of <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
CD4 < 200	(12) 86%	(17) 47%
КП/CP > 200	(10) 71%	(1) 3%
	Корреляционная связь с вирусной нагрузкой/Viral load correlation	
CD4	$r = -0,355$, $P = 0,043$ (33)	
КП/CP	$r = 0,462$, $P = 0,046$ (19)	
	Корреляционная связь с летальным исходом/Mortality correlation	
CD4	$r = -0,3797$, $P = 0,0065$ (50)	
КП/CP	$r = 0,7090$, $P < 0,0001$ (31)	
	Прогностический риск (вероятность) летального исхода Predictive risk (probability) of lethal outcome	
CD4 < 200	OR = 6,7, $P = 0,0237$	
КП/CP > 200	OR = 56,7, $P < 0,0001$	

154,2 \pm 36,2 кл/мкл крови, $n = 12$) и высоких значений КП (> 200 , 824,8 \pm 252,1, $n = 10$) в когорте умерших пациентов и преимущественности высоких значений CD4 (380,5 \pm 62,4 кл/мкл крови, $n = 19$) и низких — КП (90,9 \pm 58,7, $n = 35$) у живущих больных ($P = 0,00$). Однако CD4 < 200 наблюдался у половины (47%) живущих больных, в то время как КП > 200 — только у 1 (3%) человека. Корреляционная связь КП с летальным исходом более сильная ($r = 0,7090$, $P < 0,0001$, $n = 31$), чем у показателя CD4 ($r = -0,3797$, $P = 0,0065$, $n = 50$). Относительный риск летального исхода при КП > 200 оказался очень высоким (OR = 56,7, $P < 0,0001$) и был в 8,5 раза выше, чем при CD4 < 200 (OR = 6,7, $P = 0,0237$). Представленные результаты позволяют предложить КП в качестве более эффективного для клинического использования прогностического критерия в сравнении с показателем CD4 для ВИЧ/ТБ-коинфицированных больных с МЛУ МБТ.

Обсуждение

Давно известно, что повышенные уровни сывороточных общего IgE и Th2-цитокинов ассоциируются с плохим прогнозом заболевания у ВИЧ-инфицированных больных [10]. Рост концентрации общего IgE на ранних стадиях

ВИЧ-инфекции, отражающий поликлональную активацию В-лимфоцитов [13, 25], предшествует снижению количества CD4-лимфоцитов и может служить чувствительным маркером развития заболевания [8, 17], хотя были обнаружены и специфические к вирусным белкам gp160, p24 и p17 IgE-антитела [21], которые могут противодействовать репликации вируса [22]. Наши данные, показавшие количественный рост общего IgE в плазме крови госпитализированных больных с коинфекцией ВИЧ/ТБ и положительную корреляционную связь его концентрации с летальным исходом, совпадают с литературными.

ВИЧ-инфицирование запускает продукцию IL-4, который преимущественно индуцирует синтез IgE, но не IgA-, IgG- и IgM-антител [7]. Однако сообщалось, что уровень IgA, IgG и IgM также повышается у больных людей [17]. В настоящем исследовании выявлено увеличение плазменных уровней IgM-, IgG-, IgA-классов у пациентов с ВИЧ/ТБ. Однако связи концентраций общих IgM, IgG и IgA с летальным исходом не было обнаружено. Нами впервые установлено, что у умерших больных в сравнении с живущими при ВИЧ/ТБ растет содержание секреторного IgA, которое положительно коррелирует с летальным исходом. На основании

выполненного анализа уровня иммуноглобулинов различных классов в плазме крови обследованных лиц мы установили КП исхода заболевания для пациентов с ВИЧ/ТБ и МЛУ МБТ, коррелирующий с летальным исходом и вирусной нагрузкой более сильно, чем общепринятый показатель CD4. КП позволяет выявлять больных коинфекцией ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ, получающих противотуберкулезную терапию, с прогностическим риском летального исхода при КП > 200 в 12,6 раза выше, чем при CD4 < 200 [1].

Заключение

Предложен новый способ прогнозирования и КП летального исхода при клиническом течении коинфекции ВИЧ и туберкулеза с выявленной множественной лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*. Представленные результаты позволяют предложить КП в качестве эффективного прогностического критерия для клинического использования при ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ.

Список литературы/References

1. Патент № 2710266 Российская Федерация, МПК G01N 33/53 (2006.01). Способ прогнозирования летального исхода при клиническом течении коинфекции ВИЧ и туберкулез, сопровождающимся множественной лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*: № 2019130688; заявлено 2019.09.26: опубликовано 2019.12.25 / Мальцева Н.В., Викторова И.Б., Казанцева О.М., Архипова С.В., Ханин А.Л. Патентообладатель: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 16 с. [Patent No. 2710266 Russian Federation, Int. Cl. G01N 33/53 (2006.01). A method for predicting fatal outcome in the clinical course of a coinfection of HIV and tuberculosis, accompanied by multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*: No. 2019130688; application: 2019.09.26; date of publication 2019.12.25 / Maltseva N.V., Viktorova I.B., Kazantseva O.M., Arkhipova S.V., Khanin A.L. Proprietors: Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe obrazovatelnoe uchrezhdenie dopolnitelnogo professionalnogo obrazovaniya "Rossijskaya meditsinskaya akademiya nepreryvnogo professionalnogo obrazovaniya" Ministerstva zdравookhraneniya Rossijskoj Federatsii (FGBOU DPO RMANPO Minzdrava Rossii) (GU NIIVS im. I.I. Mechnikova). 16 p.]
2. Российское общество фтизиатров. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, 2016 г. М.: РОФ, 2016. [Russian Association of Phthisiatrists. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis in patients with HIV infection, 2016. Moscow: RAPH, 2016]. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks2016/rec2016.pdf (11.11.2020)
3. Abate E., Belayneh M., Gelaw A., Idh J., Getachew A., Alemu S., Diro E., Fikre N., Britton S., Elias D., Aseffa A., Stendahl O., Schön T. The Impact of asymptomatic helminth co-infection in patients with newly diagnosed tuberculosis in North-West Ethiopia. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 8: e42901. doi: 10.1371/journal.pone.0042901
4. Becker Y. The changes in the T helper 1 (th1) and T helper 2 (th2) cytokine balance during HIV-1 infection are indicative of an allergic response to viral proteins that may be reversed by Th2 cytokine inhibitors and immune response modifiers — a review and hypothesis. *Virus Genes*, 2004, vol. 28, no. 1, pp. 5–18. doi: 10.1023/b:viru.0000012260.32578.72
5. Bei C., Fu M., Zhang Y., Xie H., Yin K., Liu Y., Zhang L., Xie B., Li F., Huang H., Liu Y., Yang L., Zhou J. Mortality and associated factors of patients with extensive drug-resistant tuberculosis: an emerging public health crisis in China. *BMC Infect. Dis.*, 2018, vol. 18, no. 1: 261. doi: 10.1186/s12879-018-3169
6. Brust J.C.M., Shah N.S., Mlisana K., Moodley P., Allana S., Campbell A., Johnson B.A., Master I., Mthiyane T., Lachman S., Larkan L.M., Ning Y., Malik A., Smith J.P., Gandhi N.R. Improved Survival and cure rates with concurrent treatment for multidrug-resistant Tuberculosis-Human immunodeficiency virus coinfection in South Africa. *Clin. Infect. Dis.*, 2018, vol. 66, no. 8, pp. 1246–1253. doi: 10.1093/cid/cix1125
7. Dugas N., Dereuddre-Bosquet N., Goujard C., Dormont D., Tardieu M., Delfraissy J.F. Role of nitric oxide in the promoting effect of HIV type 1 infection and of gp120 envelop glycoprotein on interleukin 4-induced IgE production by normal human mononuclear cells. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2000, vol. 16, pp. 251–258. doi: 10.1089/088922200309340
8. Ferrazzi M., De Rinaldis M.L., Salotti A., Cirelli A. Serum IgE levels in human immunodeficiency virus (HIV)-1 infected patients: correlation between IgE and CD4⁺ cells. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 1993, vol. 15, no. 2, pp. 67–70.
9. Gandhi N.R., Andrews J.R., Brust J.C., Montreuil R., Weissman D., Heo M., Moll A.P., Friedland G.H., Shah N.S. Risk factors for mortality among MDR- and XDR-TB patients in a high HIV prevalence setting. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012, vol. 16, no. 1, pp. 90–97. doi: 10.5588/ijtld.11.0153
10. Israel-biet D., Labrousse F., Tourani J.-M., Sors H., Andrieu J.-M., Even P. Elevation of IgE in HIV-infected subjects: a marker of poor prognosis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, vol. 89, no. 1, pp. 68–75. doi: 10.1016/s0091-6749(05)80042-9
11. Khan M.A., Mehreen S., Basit A., Khan R.A., Javaid A. Predictors of poor outcomes among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis at tertiary care hospital in Pakistan. *Am.-Euras. J. Toxicol. Sci.*, 2015, vol. 7, no. 3, pp. 162–172. doi: 10.1155/2019/3569018
12. Kibret K.T., Moges Y., Memiah P., Biadgilign S. Treatment outcomes for multidrug-resistant tuberculosis under DOTS-Plus: a systematic review and meta-analysis of published studies. *Infect. Dis. Poverty*, 2017, vol. 6, no. 1, pp. 7. doi: 10.1186/s40249-016-0214-x
13. Koutsonikolis A., Nelson R.P., Fernandez-Caldas E., Brigino E.N., Seleznick M., Good R.A., Lockey R.F. Serum total and specific IgE levels in children infected with human immunodeficiency virus. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, no. 97, pp. 692–697. doi: 10.1016/s0091-6749
14. Kwak N., Kim H., Yoo C., Kim Y.W., Han S.K., Yim J. Changes in treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, vol. 19, no. 5, pp. 525–530. doi: 10.5588/ijtld.14.0739
15. Kwan C.K., Ernst J.D. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2011, vol. 24, no. 2, pp. 351–376. doi: 10.1128/CMR.00042-10

16. Kwon Y., Kim Y., Suh G., Chung M., Kim H., Kwon O., Choi Y., Kim K., Kim J., Shim Y., Koh W. Treatment outcomes for HIV-uninfected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, vol. 47, no. 4, pp. 496–502. doi: 10.1086/590005
17. Miguez-Burbano M.J., Shor-Posner G., Fletcher M.A., Lu Y., Moreno J.N., Carcamo C., Page B., Quesada J., Sauberlich H., Baum M.K. Immunoglobulin E levels in relationship to HIV-1 disease, route of infection, and vitamin E status. *Allergy*, 1995, vol. 50, no. 2, pp. 157–161. doi: 10.1111/j.1398-9995.1995.tb05073.x
18. Molle E.W., Chilongola J.O. Predictors for mortality among multidrug-resistant tuberculosis patients in Tanzania. *J. Trop. Med.*, 2017: 9241238. doi: 10.1155/2017/9241238
19. Pathmanathan I., Dokubo E.K., Shiraishi R.W., Agolory S.G., Auld A.F., Onotu D., Odafe S., Dalhatu I., Abiri O., Debem H.C., Bashorun A., Ellerbrock T. Incidence and predictors of tuberculosis among HIV-infected adults after initiation of antiretroviral therapy in Nigeria, 2004–2012. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 3: e0173309. doi: 10.1371/journal.pone.0173309
20. Schnippel K., Shearer K., Evans D., Berhanu R., Dlamini S., Ndjeka N. Predictors of mortality and treatment success during treatment for rifampicin-resistant tuberculosis within the South African National TB Programme, 2009 to 2011: a cohort analysis of the national case register. *Int. J. Infect. Dis.*, 2015, no. 39, pp. 89–94. doi: 10.1016/j.ijid.2015.09.002
21. Secord E.A., Kleiner G.I., Auci D.L., Smith-Norowitz T., Chice S., Finkielstein A., Nowakowski M., Fikrig S., Durkin H.G. IgE against HIV proteins in clinically healthy children with HIV disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, no. 98, pp. 979–984. doi: 10.1016/s0091-6749(96)80015-7
22. Seroogy C.M., Wara D.W., Bluth M.H., Dorenbaum A., White C., Durkin H.G., Elder M.E. Cytokine profile of a long-term pediatric HIV survivor with hyper-IgE syndrome and a normal CD4 T-cell count. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999, vol. 104, no. 5, pp. 1045–1051. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70087-4
23. Sharma S.K., Soneja M., Prasad K.T., Ranjan S. Clinical profile & predictors of poor outcome of adult HIV-tuberculosis patients in a tertiary care centre in North India. *Indian J. Med. Res.*, 2014, vol. 139, no. 1, pp. 154–160.
24. Tang S., Tan S., Yao L., Li F., Li L., Guo X., Liu Y., Hao X., Li Y., Ding X., Zhang Z., Tong L., Huang J. Risk factors for poor treatment outcomes in patients with MDR-TB and XDR-TB in China: retrospective multi-center investigation. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 12, pp. 1–8. doi: 10.1371/journal.pone.0082943
25. Viganò A., Principi N., Crupi L., Onorato J., Vincenzo Z.G., Salvaggio A. Elevation of IgE in HIV-infected children and its correlation with the progression of disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, vol. 95, no. 2, pp. 627–634. doi: 10.1016/s0091-6749(95)70326-8
26. Vijay S., Kumar P., Chauhan L.S., Rao S.V., Vaidyanathan P. Treatment outcome and mortality at one and half year follow-up of HIV infected TB patients under TB control programme in a district of South India. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 7: e21008. doi: 10.1371/journal.pone.0021008
27. Zhang G., Gong Y., Wang Q., Deng L., Zhang S., Liao Q., Yu G., Wang K., Wang J., Ye S., Liu Z. Outcomes and factors associated with survival of patients with HIV/AIDS initiating antiretroviral treatment in Liangshan prefecture, southwest of China: a retrospective cohort study from 2005 to 2013. *Medicine (Baltimore)*, 2016, vol. 95, no. 27: e3969. doi: 10.1097/MD.0000000000003969

Авторы:

Мальцева Н.В., д.б.н., зав. научно-исследовательской лабораторией молекулярной биологии НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия;

Викторова И.Б., к.м.н., доцент кафедры фтизиопульмонологии НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия;

Казанцева О.М., младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной биологии НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия;

Архипова С.В., к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной биологии НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия;

Ханин А.Л., к.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

Authors:

Maltseva N.V., PhD, MD (Biology), Head of the Research Laboratory of Molecular Biology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH, Novokuznetsk, Russian Federation;

Viktorova I.B., PhD (Medicine), Associate Professor, Phthisiopulmonology Department, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH, Novokuznetsk, Russian Federation;

Kazantseva O.M., Junior Researcher, Research Laboratory of Molecular Biology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH, Novokuznetsk, Russian Federation;

Arkhipova S.V., PhD (Medicine), Senior Researcher, Research Laboratory of Molecular Biology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH, Novokuznetsk, Russian Federation;

Khanin A.L., PhD (Medicine), Professor, Head of the Department of Phthisiopulmonology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH, Novokuznetsk, Russian Federation.