

**ИММУНОГЛОБУЛИНЫ И ПРЕДИКЦИЯ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ
КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗ**

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

НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

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

Mal'tseva N.V.,
Viktorova I.B.,
Kazantseva O.M.,
Arkhipova S.V.,
Khanin A.L.

NSIFTPH – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH, Novokuznetsk,
Russia

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 мероприятий, способных снизить уровень летальности. Обследованы 113 больных ВИЧ/ТБ в возрасте от 24 до 58 лет – 70 мужчин и 43 женщины, находившиеся на стационарном лечении в Новокузнецком клиническом противотуберкулезном диспансере в период 2017-2019 гг. 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 лет – 31 мужчина и 19 женщин. 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 определены концентрации общих (неспецифических) иммуноглобулинов классов E, M, G, A (в том числе, секреторного иммуноглобулина A, sIgA) методом твердофазного иммуноферментного анализа. 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 про-

изведения 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. 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, летальность, IgE, IgM, IgG, IgA, sIgA

Abstract. A search for prognostic markers of HIV and tuberculosis co-infection (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 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 in 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 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 ($CP = \text{IgE} \times \text{IgM} \times \text{IgA} \times \text{sIgA} / \text{CD4}$). KP higher than 200 was detected in 77% non-survivor and 6% of survivor patients. The relative risk of death with $KP > 200$ 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 KP and lethal outcome was more valuable than that of CD4. The data presented allow us to propose KP for clinical use as an effective prognostic criterion for HIV / TB with MDR MBT.

Key words: HIV/tuberculosis co-infection, prediction, outcome, mortality, IgE, IgM, IgG, IgA, sIgA

1 ВИЧ-инфекция остается одной из основных проблем глобального об-
2 щественного здравоохранения: на сегодняшний день она унесла более 35,4
3 млн. жизней. В 2017 году около миллиона людей в мире умерли от причин,
4 связанных с ВИЧ. Напряженность эпидемиологической ситуации по ВИЧ-
5 инфекции проявляется и в увеличении числа инфицированных ВИЧ и в росте
6 летальности среди больных ВИЧ-инфекцией. Прогрессия ВИЧ-
7 ассоциированного иммунодефицита наиболее часто приводит к развитию ту-
8 беркулеза (ТБ), занимающего в России лидирующую позицию (в 50% случа-
9 ев) среди причин смерти больных ВИЧ-инфекцией. Известно, что при тубер-
10 кулезе у больных ВИЧ-инфекцией (коинфекция ВИЧ/ТБ) часто выявляется
11 множественная лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis*
12 (МЛУ МБТ), наличие которой ассоциировано с низкими показателями изле-
13 чения ТБ и более высокими показателями летальности в сравнении с паци-
14 ентами с сохраненной лекарственной чувствительностью *Mycobacterium*
15 *tuberculosis*.

16 Поиск прогностических маркеров ВИЧ/ТБ и, особенно, при МЛУ МБТ,
17 является актуальным в связи с проблемой выбора адекватных противотубер-
18 кулезных мероприятий, способных снизить уровень летальности. Некоторые
19 из предложенных предикторов, связанные с успешными результатами лече-
20 ния, включают высокий индекс массы тела, использование более четырех
21 эффективных препаратов, отрицательный исходный результат микроскопии
22 мазка мокроты, использование фторхинолонов или линезолида в схеме лече-
23 ния резистентного туберкулеза, проведение хирургической резекции и при-
24 менение персонализированного лечения [1,2,3]. К предикторам неблагопри-
25 ятного прогноза и неудовлетворительных результатов лечения, кроме МЛУ
26 МБТ [4,5] относят низкий индекс массы тела [6], наличие множественных
27 локализаций туберкулеза и выраженную иммуносупрессию [7,8,9,10]. Низ-

28 кий иммунный статус, определяемый по количеству CD4-лимфоцитов в кро-
29 ви и неподавленная вирусная нагрузка (ВН), в том числе на фоне антиретро-
30 вирусной терапии (АРТ), считаются основными предикторами летального
31 исхода при коинфекции ВИЧ/ТБ [11,12,13,14,15]. Однако среди умерших па-
32 циентов нередко встречаются лица, относящиеся к группе с плохо прогнози-
33 руемым летальным исходом, т.е. у них не наблюдается выраженной иммуно-
34 супрессии и отмечается снижение вирусной нагрузки при адекватной АРТ. С
35 другой стороны, нередко среди долгоживущих обнаруживаются лица с вы-
36 раженным иммунодефицитом, у которых количество CD4-лимфоцитов
37 меньше 100 клеток в 1 мкл крови. Проблема предикции неблагоприятных ис-
38 ходов среди этой категории пациентов, особенно, при МЛУ МБТ, является
39 крайне важной и требует выявления дополнительных прогностических фак-
40 торов/маркеров ВИЧ/ТБ, использование которых позволит оптимизировать
41 лечебно-диагностическую тактику и программу диспансерного наблюдения
42 больных.

43 Более двух десятков лет назад выявлено, что развитие ВИЧ-инфекции
44 сопровождается существенным повышением уровня сывороточного IgE, ко-
45 торое ассоциировано с плохим прогнозом заболевания (переход в СПИД,
46 смерть) [16]. Несмотря на давность установленного факта и выдвинутые ги-
47 потезы о механизме развития ВИЧ-инфекции по типу аллергических заболе-
48 ваний [17], прошедший временной срок характеризуется немногочисленны-
49 ми исследованиями Th2-звена иммунитета, ответственного за синтез анти-
50 тел, в то числе IgE-класса, у ВИЧ-инфицированных больных. Повышенный
51 уровень сывороточного IgE при коинфекции ВИЧ/ТБ некоторые исследова-
52 тели связывают с асимптоматическим инфицированием гельминтами [18].
53 Однако антитела IgE, как общие, так и антиген-специфические, определены
54 в повышенной концентрации в крови не только при атопических и парази-

55 тарных заболеваниях, но и при бактериальных и вирусных инфекциях, и уже
56 давно не подвергается сомнению участие IgE в иммунном ответе на инфици-
57 рование патогенами различного происхождения.

58 ЦЕЛЬ РАБОТЫ – исследование эффективности показателей гумо-
59 рального иммунитета в качестве предикторов летального исхода у пациентов
60 с коинфекцией ВИЧ и туберкулез, получающих противотуберкулезную тера-
61 пию.

62 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

63 В исследование включены 113 больных коинфекцией ВИЧ и туберку-
64 лез (ВИЧ/ТБ) в возрасте от 24 до 58 ($36,9 \pm 0,6$) лет, – 70 мужчин, 62%, в воз-
65 расте от 27 до 49 ($36,7 \pm 0,7$) лет и 43 женщины, 38%, в возрасте от 24 до 58
66 ($37,1 \pm 1,2$) лет, находившихся на стационарном лечении в Новокузнецком
67 клиническом противотуберкулезном диспансере в период 2017-2019 гг.

68 МЛУ МБТ (резистентность одновременно к изониазиду и рифампи-
69 цину) обнаружена у 50 пациентов (у 12 больных с МЛУ МБТ имелась до-
70 полнительная резистентность к фторхинолонам) в возрасте от 24 до 54
71 ($36,08 \pm 0,94$) лет, мужчин – 31 человек (62%), женщин – 19 (38%). Работаю-
72 щих было 14 (28 %) человек, не работали 34 (68%) человека, инвалидами яв-
73 лялись 2 человека (4%). Злоупотребляли алкоголем 18 (36%) пациентов, 34
74 (68%) человека указали на инъекционное употребление психоактивных ве-
75 ществ в течение 2-23 лет. МЛУ МБТ была установлена методом абсолютных
76 концентраций на плотных питательных средах и/или выявлением мутации в
77 гене *rpoB*, ответственной за резистентность к рифампицину (маркер МЛУ)
78 методом GeneXpert MTB/RIF (экспресс случаи, картридж Xpert MTB/RIF,
79 Cepheid, США).

80 Дополнительными критериями включения в исследование были: име-
81 ющиеся сведения о количестве CD4-лимфоцитов в 1 мкл крови (исследова-

82 ние проводилось в Новокузнецком Центре-СПИД); проведение противоту-
83 беркулезной терапии согласно действующим Федеральным клиническим ре-
84 комендациям: больные с МЛУ МБТ получали терапию по IV режиму, а при
85 дополнительной устойчивости к фторхинолонам – по V режиму лечения ТБ
86 [19]; согласие пациентов на участие в исследовании.

87 Гельминтозы не были диагностированы ни у одного больного по ре-
88 зультатам рутинного обследования пациентов в противотуберкулезном
89 учреждении (анализ кала на яйца глистов).

90 Вирусная нагрузка (ВН, количество копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы
91 крови) определена методом ПЦР у 33 из 50 больных с МЛУ МБТ (66,0%) в
92 Новокузнецком Центре-СПИД.

93 Смертельные исходы за период 2018 – начало 2019 г.г. зарегистрирова-
94 ны у 28 из 113 (25%) больных в возрасте от 27 до 54 лет ($35,9 \pm 1,1$ лет). Из
95 них мужчин – 17 (61%), женщин – 11 (39%). По результатам аутопсии у
96 большинства больных (более 90%) причиной смерти стало прогрессирование
97 туберкулеза с полиорганным поражением. Сроки жизни больных с момента
98 утверждения диагноза ТБ и взятия на диспансерный фтизиатрический учет
99 до летального исхода составили от 38 до 1500 дней. Из умерших пациентов –
100 14 (50%) больных коинфекцией ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ. Сроки жизни боль-
101 ных ВИЧ/ТБ с МЛУ/МБТ с момента утверждения диагноза ТБ и взятия на
102 диспансерный фтизиатрический учет до летального исхода составили от 38
103 до 570 дней.

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

108 Для выделения образцов плазмы у каждого больного забирали по 3 мл
109 цельной венозной крови из локтевой вены в стандартные пробирки, содер-
110 жащие ЭДТА-К3 (IMPROVE, China). В момент забора крови на исследова-
111 ние пациенты находились на интенсивной фазе лечения туберкулеза. Выде-
112 ление плазмы проводили стандартно после осаждения клеток центрифугиро-
113 ванием при 3000 об./мин в течение 5 минут.

114 В образцах плазмы крови определяли концентрацию неспецифических
115 (общих) иммуноглобулинов E (IgE), M (IgM), G (IgG), A (IgA) и секреторного
116 A (sIgA) с использованием стандартных наборов реагентов IgE общий-ИФА-
117 БЕСТ-8660 (ВЕКТОР БЕСТ, Новосибирск), IgM общий-ИФА-БЕСТ-8664
118 (ВЕКТОР БЕСТ, Новосибирск), IgG общий-ИФА-БЕСТ-8662 (ВЕКТОР
119 БЕСТ, Новосибирск), IgA общий-ИФА-БЕСТ-8666 (ВЕКТОР БЕСТ, Новоси-
120 бирск) и IgA секреторный-ИФА-БЕСТ (набор реагентов А-8668, ВЕКТОР
121 БЕСТ, Новосибирск) методом твердофазного иммуноферментного анализа на
122 иммуноферментном автоматическом анализаторе Лазурит (Dyplex Technol.,
123 США).

124 Статистическая обработка результатов исследования проводилась с ис-
125 пользованием программ Microsoft® Excel® версия 14.4.6 (141106), Statistica
126 6.0, InStatII, IBM SPSS Statistics 22. Стандартная обработка включала подсчет
127 выборки (n – количество обследованных лиц), средних арифметических ве-
128 личин (M), ошибки средней (m), медианы (Me), а также учитывали диапазон
129 разброса данных от минимального до максимального значения ($Min-Max$) в
130 каждой исследуемой выборке. Значимость различий показателей между
131 группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни
132 (P). Относительный риск по конкретному признаку вычисляли как соотно-
133 шение шансов ($OR = odds\ ratio$). Корреляционную связь (согласованное из-
134 менение двух признаков) между показателями оценивали с помощью непа-

135 раметрического критерия Спирмена (r). Влияние одного показателя на сте-
136 пень изменчивости другого оценивали по коэффициенту детерминации в %
137 ($R = r^2 \times 100$). Критический уровень значимости (P) при проверке статистиче-
138 ских гипотез принимался равным 0,05.

139 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

140 *CD4 как прогностический критерий клинического течения коин-*
141 *фекции ВИЧ/ТБ.* Сведения о количестве CD4-лимфоцитов имелись у всех
142 обследованных больных.

143 Выявлен большой интервал индивидуальной вариабельности количе-
144 ства CD4-лимфоцитов как среди умерших, так и среди живущих обследован-
145 ных пациентов (табл.1). Среди умерших больных с ВИЧ/ТБ диапазон значе-
146 ний количества CD4-лимфоцитов в 1 мкл крови варьировал от 40 до 852
147 ($M \pm m = 164,5 \pm 34,7$; $Me = 112,0$; $n = 28$), а среди живущих – от 3 до 1624
148 ($M \pm m = 274,1 \pm 30,3$; $Me = 178,0$; $n = 85$), в среднем достоверно отличаясь между
149 этими когортами ($P = 0,023$), что было обусловлено различным распределе-
150 нием в них пациентов с отличающимся иммунным статусом. Среди больных
151 с МЛУ МБТ диапазон значений количества CD4-лимфоцитов в 1 мкл крови
152 также сильно варьировал: у умерших от 50 до 683 ($M \pm m = 159,7 \pm 43,7$;
153 $Me = 112,0$; $n = 14$), а у живущих – от 26 до 1624 ($M \pm m = 359,5 \pm 58,4$; $Me = 233,5$;
154 $n = 36$), в среднем достоверно различаясь между этими когортами ($P = 0,0081$).
155 В таблице 1 показано, что пациентов с числом CD4-лимфоцитов ≤ 200 /мкл
156 среди умерших лиц относительно больше, чем среди живущих. Тем не менее,
157 как среди умерших, так и среди живущих обнаружены лица, как с низкими,
158 так и с высокими значениями количества CD4-лимфоцитов как во всей вы-
159 борке обследованных больных ВИЧ/ТБ, так и среди больных с МЛУ МБТ.
160 Выраженная вариабельность показателя CD4 в обеих когортах умерших и
161 живущих пациентов обусловила низкий коэффициент детерминации и сла-

162 бую по выраженности отрицательную корреляционную связь между коли-
163 чеством CD4-лимфоцитов и летальным исходом во всей выборке ($R=5\%$ $r= -$
164 $0,2156$ $P=0,0219$ $n=113$). В когорте пациентов с ВИЧ/ТБ и МЛУ МБТ корреляционная связь CD4 с летальным исходом была сильнее ($R=14\%$ $r= - 0,3797$
165 $P=0,0065$ $n=50$). ВН, определенная у 31 больного с МЛУ МБТ (62%), также
166 широко варьировала, составив диапазон от 500 до 4708296 копий/мл ($M= 656$
167 042 коп./мл, $Me = 471 408$ коп./мл). Подавленная ВН (<500 копий/мл) обнаружена только у 2 из 33 обследованных больных (6,1%). Вариабельность
168 обоих показателей (количества CD4-лимфоцитов и ВН) обусловила низкий
169 коэффициент детерминации ($R=13\%$ $P=0,043$ $n=33$) между ними, означающий слабое влияние ВН на показатель CD4-лимфоцитов, и среднюю отрицательную корреляционную связь ($r= - 0,355$ $P=0,043$ $n=33$).

174 Таким образом, большая индивидуальная вариабельность показателя
175 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.

178 *Исследование общих (неспецифических) IgE, IgM, IgG, IgA и sIgA*
179 *как прогностических маркеров клинического течения коинфекции*
180 *ВИЧ/ТБ.* Содержание общих IgE, IgM, IgG, IgA и sIgA в плазме крови больных коинфекцией ВИЧ/ТБ было выше в сравнении с практически здоровыми людьми (табл.2). Наиболее сильно был увеличен уровень IgE – в среднем в 8,7 раз в выборке всех больных ВИЧ/ТБ и в 6,7 раз 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.

188 Содержание исследованных иммуноглобулинов у умерших больных в
189 сравнении с живущими показано в табл.3. Выявлено повышенное количе-
190 ство иммуноглобулинов двух классов – IgE и IgA, у умерших в сравнении с
191 живущими, и поэтому данные показатели могут быть связаны с летальным
192 исходом. Наиболее выраженный прирост концентрации IgE и sIgA наблю-
193 дался у больных ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ – в 2 и 1,4 раза, в то время как во всей
194 выборке больных ВИЧ/ТБ – в 1,6 и 1,3 раза соответственно.

195 ***Корреляционная связь исследованных иммунных показателей с ко-***
196 ***личеством CD4-лимфоцитов и с летальным исходом. Коэффициент***
197 ***предикции летальности среди больных ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ.*** Результа-
198 ты, представленные в табл.4, показывают, что концентрация в плазме крови
199 IgE коррелирует с CD4 и летальным исходом как во всей выборке больных
200 ВИЧ/ТБ, так и в когорте больных ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ. Среди других им-
201 муноглобулинов наиболее высокая корреляция связывает sIgA с летальным
202 исходом в когорте больных ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ. Был предпринят анализ
203 корреляционной связи между разными коэффициентами, рассчитанными на
204 их основе, и летальным исходом у пациентов при ВИЧ/ТБ и ВИЧ/ТБ с МЛУ
205 МБТ (табл.5). Наиболее сильная корреляционная связь с летальным исходом
206 обнаружена при ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ для коэффициента, в который были
207 включены показатели четырех иммуноглобулинов – IgE, IgM, IgA и sIgA. И
208 в качестве коэффициента предикции летального исхода (КП) у больных
209 ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ нами выбран коэффициент, равный отношению произ-
210 ведения концентраций IgE, IgM, IgA и секреторного IgA в плазме крови к ко-
211 личество CD4-лимфоцитов ($КП = \text{IgE} \times \text{IgM} \times \text{IgA} \times \text{sIgA} / \text{CD4}$). КП более 200
212 был выявлен у 77% умерших и 6% живущих пациентов, т.е. количество
213 умерших больных с КП >200 превысило количество живущих с КП >200 в
214 12,8 раз. КП положительно и сильно коррелировал с летальным исходом

215 (R=50% r= 0,7090 P<0,0001 n=31) и средне – с вирусной нагрузкой (R=21% r
216 = 0,462 p = 0,046 n = 19). Относительный риск летального исхода при КП
217 >200 оказался очень высоким (OR=56,7 p<0,0001).

218 На основании полученных результатов нами был предложен способ
219 прогнозирования летального исхода при клиническом течении коинфекции
220 ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ, основанный на вычислении КП, при превышении ко-
221 торым значения 200 можно прогнозировать летальный исход с 56,7-
222 кратным относительным риском [28].

223 ***Сравнение эффективности показателей CD4 и КП как прогности-***
224 ***ческих критериев клинического течения ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ.*** Представ-
225 ленные в таблице 6 полученные нами данные указывают, что при сходном
226 индивидуальном разбросе у умерших и живущих больных ВИЧ/ТБ с МЛУ
227 МБТ показателей CD4 (50–683 и 26 – 1624 соответственно) и КП (29–3244 и
228 1–1078 соответственно) обнаружена достоверная разница между этими ко-
229 гортами, заключающаяся в преобладании низких значений CD4 (< 200,
230 154,2±36,2 кл/мкл крови, n=12) и высоких значений КП (> 200, 824,8±252,1,
231 n=10) в когорте умерших пациентов и преимущественности высоких значе-
232 ний CD4 (380,5±62,4 кл/мкл крови, n=19) и низких – КП (90,9±58,7, n=35) у
233 живущих больных (P=0,00). Однако CD4 < 200 наблюдался у половины
234 (47%) живущих больных, в то время как КП > 200 – только у 1 (3%) человека.
235 Корреляционная связь КП с летальным исходом более сильная (r = 0,7090
236 P<0,0001 n=31), чем у показателя CD4 (r = – 0,3797 P=0,0065 n=50). Относи-
237 тельный риск летального исхода при КП >200 оказался очень высоким
238 (OR=56,7 p<0,0001) и был в 8,5 раз выше, чем при CD4 < 200 (OR=6,7
239 p=0,0237). Представленные результаты позволяют предложить КП в каче-
240 стве более эффективного прогностического критерия в сравнении с показате-

241 лем CD4 для ВИЧ/ТБ-коинфицированных больных с МЛУ МБТ для клиниче-
242 ского использования.

243 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

244 Давно показано, что повышенные уровни сывороточных общего IgE и
245 Th2-цитокинов ассоциируются с плохим прогнозом заболевания у ВИЧ-
246 инфицированных больных [16]. Рост концентрации общего IgE на ранних
247 стадиях ВИЧ-инфекции, отражающий поликлональную активацию В лим-
248 фоцитов [20,21], предшествует снижению количества CD4-лимфоцитов и
249 может служить чувствительным маркером развития заболевания [22,23], хотя
250 были обнаружены и специфические к вирусным белкам gp160, p24 и p17 IgE-
251 антитела [24], которые могут противодействовать репликации вируса [25].
252 Наши данные, показавшие количественный рост общего IgE в плазме крови
253 госпитализированных больных с коинфекцией ВИЧ/ТБ и положительную
254 корреляционную связь его концентрации с летальным исходом, совпадают с
255 литературными.

256 ВИЧ-инфицирование запускает продукцию ИЛ-4, который преимуще-
257 ственно индуцирует синтез IgE, но не IgA, IgG, и IgM- антител [26]. Однако
258 сообщалось, что уровень IgA, IgG и IgM также повышается у больных людей
259 [27]. В настоящем исследовании выявлено увеличение плазменных уровней
260 IgM, IgG, IgA-классов у пациентов с ВИЧ/ТБ. Но связи концентраций общих
261 IgM, IgG и IgA с летальным исходом не было обнаружено. Однако нами
262 впервые установлено, что у умерших больных в сравнении с живущими при
263 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 нами установлен коэффициент предикции (КП) исхода заболевания для пациентов с ВИЧ/ТБ и МЛУ МБТ, коррелирующий с летальным исходом и ви-

268 русной нагрузкой более сильно, чем общепринятый показатель CD4. КП
269 позволяет выявлять больных коинфекцией ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ, получаю-
270 щих противотуберкулезную терапию, с прогностическим риском летального
271 исхода при КП > 200 в 12,6 раз выше, чем при CD4 < 200 [28].

272 **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Предложен новый способ прогнозирования и коэф-
273 фициент предикции (КП) летального исхода при клиническом течении коин-
274 фекции ВИЧ-туберкулез с выявленной множественной лекарственной устой-
275 чивостью *Mycobacterium tuberculosis*. Представленные результаты позволя-
276 ют предложить КП в качестве эффективного прогностического критерия при
277 ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ для клинического использования.

ТАБЛИЦЫ

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 / MKL OF BLOOD) AT VARIOUS TIME POINTS AND 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
	1	2
	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>Mycobacteria 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%)

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	287,8±43,6 (49) 153,2 [11,8– 1072,5] P _{Контроль}	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

HIV/TB patients with multidrug resistance of <i>Mycobacteria tuberculosis</i>	<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 (**) – медиана, [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 Dead 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 Living 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>Mycobacteria tuberculosis</i>					
Умершие больные Dead 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) 4) 14,8[6,3–22,6] P _{живущие} =0,0247

Живущие	221,2±45,0	2,8±0,3 (18)	22,7±1,2 (35)	3,0±0,4(18)	10,0±1,1(3)
больные	(35) 126,0	2,7 [0,9–	24,4) 2,1[1,2–	5) 7,6 [2,0–
Living pa- tients	[11,8–1020,8]	5,7]	[10,9–33,0]	6,0]	26,7]

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 обследо- ванные больные ВИЧ/ТБ All the exam- ined HIV/TB patients	Обследован- ные больные ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ The examined HIV/TB pa- tients with multidrug re- sistance of <i>My- cobacteria tu- berculosis</i>	Все обсле- дованные больные ВИЧ/ТБ All the ex- amined HIV/TB pa- tients	Обследован- ные больные ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ The examined HIV/TB pa- tients with multidrug re- sistance of <i>My- cobacteria tu- berculosis</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)

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 *Mycobacteria tuberculosis*

Параметры Parameters	Корреляция Correlation	Граничный показатель Boundary in- dicator	Количество пациен- тов с граничным по- казателем The number of patients with a boundary indica- tor		*
			Умершие больные Non-	Живущие больные Survivor	

ПРЕДИКЦИЯ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗ

PREDICTION OF MORTALITY IN HIV AND TUBERCULOSIS CO-INFECTION

			survivor patients	patients	
CD4 (кЛ./мкЛ)	r= - 0,3797 P=0,0065 n=50	<200	12 из 15 (80%)	17 из 36 (47%)	1,7
IgE (МЕ/мл)	r= 0,3929 P=0,0052 n=49	>200	11 из 14 (79%)	10 из 35 (29%)	2,7
IgM (мг/мл)	P>0,05 n=31	>2	11 из 13 (85%)	12 из 18 (67%)	1,3
IgG (мг/мл)	P>0,05 n=49	>16	14 из 17 (82%)	24 из 32 (75%)	1,1
IgA (мг/мл)	P>0,05 n=31	>4	6 из 13 (46%)	5 из 18 (28%)	1,6
sIgA (мг/л)	r= 0,3258 P=0,0223 n=49	>5,5	14 из 14 (100%)	26 из 35 (74%)	1,4
IgE×IgM	r= 0,6286 P=0,0002 n=31	>500	10 из 13 (77%)	3 из 18 (17%)	4,5
IgE×IgA	r= 0,5116 P=0,0033 n=31	>1000	8 из 13 (62%)	3 из 18 (17%)	3,6
IgE× sIgA	r= 0,4376 P=0,0017 n=49	>1500	11 из 14 (79%)	14 из 35 (40%)	2,0
IgM×IgA	P>0,05 n=31	>10	8 из 13 (62%)	5 из 18 (28%)	2,2
IgM× sIgA	r= 0,3801 P=0,0349 n=31	>30	10 из 13 (77%)	6 из 18 (33%)	2,3
sIgA×IgA	r= 0,4239 P=0,0175 n=31	>30	10 из 13 (77%)	6 из 18 (33%)	2,3
IgE×IgA×	r= 0,5628	>2000	11 из 13	5 из 18	3,0

ПРЕДИКЦИЯ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗ

PREDICTION OF MORTALITY IN HIV AND TUBERCULOSIS CO-INFECTION

IgM	P=0,0010 n=31		(85%)	(28%)	
IgE× sIgA× IgM	r= 0,6066 P=0,0003 n=31	>9000	8 из 13 (62%)	3 из 18 (17%)	3,6
IgE× sIgA× IgA	r= 0,5774 P=0,0007 n=31	>10000	10 из 13 (77%)	3 из 18 (17%)	4,5
IgM×sIgA× IgA	r= 0,4458 P=0,0119 n=31	>100	8 из 13 (62%)	7 из 18 (39%)	1,6
IgE× sIgA× IgM×IgA	r= 0,6066 P=0,0003 n=31	>15000	11 из 13 (85%)	4 из 18 (22%)	3,8
IgE / CD4 ⁺	r= 0,4919 P=0,0003 n=49	>1,5	9 из 13 (69%)	6 из 35 (17%)	4,1
IgM / CD4 ⁺	r= 0,6359 P=0,0001 n=31	>0,02	8 из 13 (62%)	3 из 18 (17%)	3,6
IgA / CD4 ⁺	r= 0,6359 P=0,0001 n=31	>0,02	10 из 13 (77%)	2 из 18 (11%)	7,0
sIgA / CD4 ⁺	r= 0,5015 P=0,0002 n=49	>0,1	9 из 14 (64%)	6 из 35 (17%)	3,8
IgE×IgM/ CD4⁺	r= 0,7309 P<0,0001 n=31	>3	11 из 13 (85%)	2 из 18 (11%)	7,7
IgE×IgA/ CD4 ⁺	r= 0,6505 P<0,0001 n=31	>10	7 из 13 (54%)	1 из 18 (6 %)	9,0
IgE× sIgA / CD4 ⁺	r= 0,5175 P=0,0001 n=49	>20	10 из 14 (71%)	5 из 35 (14%)	5,0
IgM×IgA/ CD4 ⁺	r= 0,6359 P=0,0001 n=31	>0,05	9 из 13 (69%)	3 из 18 (17%)	4,0
IgM× sIgA/ CD4 ⁺	r= 0,6724 P<0,0001 n=31	>0,2	10 из 13 (77%)	3 из 18 (17%)	4,5

sIgA×IgA/ CD4 ⁺	r= 0,6359 P=0,0001 n=31	>0,2	11 из 13 (85%)	3 из 18 (17%)	5,0
IgE×IgA× IgM/ CD4⁺	r= 0,7163 P<0,0001 n=31	>20	8 из 13 (62%)	1 из 18 (6%)	10,3
IgE× sIgA× IgA / CD4 ⁺	r= 0,6505 P<0,0001 n=31	>30	11 из 13 (85%)	3 из 18 (17%)	5,0
IgE× sIgA× IgM / CD4⁺	r= 0,7090 P<0,0001 n=31	>100	9 из 13 (69%)	1 из 18 (6 %)	11,5
IgM×sIgA× IgA/ CD4 ⁺	r= 0,6505 P<0,0001 n=31	>1,0	8 из 13 (62%)	2 из 18 (11%)	5,6
IgE× sIgA× IgM×IgA / CD4⁺	r= 0,7090 P<0,0001 n=31	>200	10 из 13 (77%)	1 из 18 (6%)	12,8

Примечание: * – отношение относительного (в %) количества умерших больных к живущим пациентам

Note: * - a ratio of the relative (in %) number of non-survivor to survivor patients

ТАБЛИЦА 6. СРАВНЕНИЕ CD4 (КЛЕТОК/МКЛ КРОВИ) И КОЭФФИЦИЕНТА ПРЕДИКЦИИ (КП) КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ/ТБ С МЛУ МБТ

TABLE 6. COMPARING CD4 (CELLS/MKL BLOOD) AND PREDICTION COEFFICIENT (PC) AS PROGNOSTIC CRITERION FOR HIV / TB and MDR MBT COINFECTION

Параметры Parameters	Исход заболевания Disease outcome	
	Умершие больные	Живущие боль-

	ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ Non-survivor HIV/TB patients with multidrug resistance of <i>Mycobacteria tuberculosis</i>	ные ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ Survivor HIV/TB patients with multi- drug resistance of <i>Mycobacteria tuberculosis</i>
	1	2
	(14) 28%	(36) 72%
	[Min-Max]	
CD4	[50 – 683] P ₂ =0,002	[26 – 1624]
КП	[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 <i>Myco- bacteria tuberculosis</i>	
CD4 < 200	(12) 86%	(17) 47%
КП > 200	(10) 71%	(1) 3%
	Корреляционная связь с вирусной нагрузкой Viral load correlation	
CD4	r = – 0,355 P=0,043 (33)	
КП	r = 0,462 p = 0,046 (19)	
Корреляционная связь с летальным исходом		

ПРЕДИКЦИЯ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗ

PREDICTION OF MORTALITY IN HIV AND TUBERCULOSIS CO-INFECTION

Mortality correlation	
CD4	$r = -0,3797$ $P = 0,0065$ (50)
КП	$r = 0,7090$ $P < 0,0001$ (31)
Прогностический риск (вероятность) летального исхода Predictive risk (probability) of lethal outcome	
CD4 < 200	OR=6,7 $p = 0,0237$
КП > 200	OR=56,7 $p < 0,0001$

МЕТАДАННЫЕ

Адрес для переписки:

Мальцева Нина Васильевна

Доктор биологических наук, зав. научно-исследовательской лабораторией молекулярной биологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,

654005, Россия, г. Новокузнецк,

пр. Строителей, 5.

Тел.: 8-(3843) 45-56-41

Факс 8-(3843) 45-42-19

E-mail: ninamaltseva2015@mail.ru

Address for correspondence:

Mal'tseva Nina V.

PhD, MD (Biology), Doctor of Biological Sciences, Head of the Research Laboratory of Molecular Biology of NSIFTPH – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH, Stroitelei av., 5, Novokuznetsk 654005, Russian Federation

Phone/fax: 7(3843) 45-56-41; 7(3843) 45-42-19

E-mail: ninamaltseva2015@mail.ru

Авторы (подписи):

Мальцева Нина Васильевна, Mal'tseva Nina V., доктор биологических наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией молекулярной биологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Викторова Ирина Борисовна, *ORCID*: кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

ПРЕДИКЦИЯ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗ

PREDICTION OF MORTALITY IN HIV AND TUBERCULOSIS CO-INFECTION

Казанцева Ольга Михайловна, Kazantseva Olga M., – младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной биологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Архипова Светлана Викторовна, Arkhipova Svetlana V., кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной биологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк

Ханин Аркадий Лейбович, Khanin Arkadiy L., кандидат медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк

Полное название статьи – ИММУНОГЛОБУЛИНЫ И ПРЕДИКЦИЯ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗ

IMMUNOGLOBULINS AND PREDICTION OF MORTALITY IN THE CLINICAL COURSE OF HIV AND TUBERCULOSIS CO-INFECTION

10 страниц текста, 6 таблиц.

Оригинальная статья.

Дата отправления работы – 23.01.2020

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ И ПРЕДИКЦИЯ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗ

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

А.Л.Ханин

НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России г. Новокузнецк,
Россия

Мальцева Нина Васильевна, Maltseva Nina V., доктор биологических наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией молекулярной биологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 654005, Кемеровская область, г. Новокузнецк, просп. Строителей, д. 5; e-mail: ninamaltseva2015@mail.ru

Викторова Ирина Борисовна, Viktorova Irina B., кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии, НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 654005, Кемеровская область, г. Новокузнецк, просп. Строителей, д. 5; тел./факс: 8-(3843)-45-42-19; e-mail: irinaviktoroff@mail.ru

Казанцева Ольга Михайловна, Kazantseva Olga M., – младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной биологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 654005, Кемеровская область, г. Новокузнецк, просп. Строителей, д. 5; e-mail: lelya.kazantseva.94@mail.ru

ПРЕДИКЦИЯ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗ

PREDICTION OF MORTALITY IN HIV AND TUBERCULOSIS CO-INFECTION

Архипова Светлана Викторовна, Arkhipova Svetlana V., к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной биологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 654005, Кемеровская область, г. Новокузнецк, просп. Строителей, д. 5; e-mail: cvarx@mail.ru

Ханин Аркадий Лейбович, Khanin Arkadiy L., к.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 654005, Кемеровская область, г. Новокузнецк, просп. Строителей, д. 5; e-mail: prof.khanin@yandex.ru

IMMUNOGLOBULINS AND PREDICTION OF MORTALITY IN THE CLINICAL COURSE OF HIV AND TUBERCULOSIS CO-INFECTION

Mal'tseva N.V., Viktorova I.B., Kazantseva O.M., Arkhipova S.V., Khanin A.L.
NSIFTPh – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH, Novokuznetsk,
Russia

Mal'tseva Nina V., Doctor of Biological Sciences, Head of the Research Laboratory of Molecular Biology of NSIFTPh – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH, Novokuznetsk, Russia.

Viktorova Irina B., PhD in Medical Sciences, Associate Professor of Phthisiopulmonary Department, NSIFTPh – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH, Novokuznetsk, Russia.

ПРЕДИКЦИЯ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗ

PREDICTION OF MORTALITY IN HIV AND TUBERCULOSIS CO-INFECTION

Kazantseva Olga M., Junior researcher of the Research Laboratory of Molecular Biology of NSIFTPh – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH, Novokuznetsk, Russia.

Arkhipova Svetlana V., PhD in Medical Sciences, Senior Researcher of the Research Laboratory of Molecular Biology of NSIFTPh – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH, Novokuznetsk, Russia.

Khanin Arkadiy L., PhD in Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Phthisiopulmonology of NSIFTPh – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH, Novokuznetsk, Russia.

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула –

ПРЕДИКЦИЯ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗ

PREDICTION OF MORTALITY IN HIV AND TUBERCULOSIS CO-INFECTION

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

Key words: HIV/tuberculosis co-infection, prediction, outcome, mortality, IgE, IgM, IgG, IgA, sIgA

ПРЕДИКЦИЯ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗ

PREDICTION OF MORTALITY IN HIV AND TUBERCULOSIS CO-INFECTION

Для корреспонденции: Мальцева Нина Васильевна, Тел.: 8-(3843) 45-56-41;

Факс 8-(3843) 45-42-19 , моб.т. 8-905-0713216; e-mail: [ninamalts-](mailto:ninamalts-eva2015@mail.ru)

eva2015@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

(Порядковый номер ссылки Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные ФИО, название публикации и источника на английском Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи)

1. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 47(4):496–502. –

<https://academic.oup.com/cid/article/47/4/496/303079>

[DOI: 10.1086/590005]

2. Kwak N., Kim H., Yoo C., Kim Y. W., Han S. K., Yim J. Changes in treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015; 19(5): 525–530. –

<https://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtd/2015/00000019/00000005/art00007>

[DOI:10.5588/ijtld.14.0739]

3. 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. *Infectious Diseases of Poverty*. 2017; 6(1): 7. –

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5240443/>

[DOI:10.1186/s40249-016-0214-x.]

4. 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; 8(12): 1–8. –

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0082943>

[DOI:10.1371/journal.pone.0082943]

5. 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. *International Journal of Infectious Diseases*. 2015; 39:89–94. – [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(15\)00212-X/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(15)00212-X/fulltext)
[DOI: 10.1016/j.ijid.2015.09.002]
6. 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. *American-Eurasian Journal of Toxicological Sciences*. 2015; 7(3): 162–172. – [https://www.idosi.org/aejts/7\(3\)15/7.pdf](https://www.idosi.org/aejts/7(3)15/7.pdf)
[DOI: 10.1155/2019/3569018]
7. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2018; 66(8):1246–1253. – <https://academic.oup.com/cid/article/66/8/1246/4774985>
[DOI: 10.1093/cid/cix1125]
8. Mollel E.W., Chilongola J.O. Predictors for Mortality among Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients in Tanzania. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2017; 2017:9241238. – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5541808/>
[DOI: 10.1155/2017/9241238]
9. 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 Chi-

na. BMC Infectious Diseases. 2018; 18(1):261. –

<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-018-3169-7>

[DOI:10.1186/s12879-018-3169]

10. 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. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2012; 16(1):90–97.

– <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3302205/>

[DOI:10.5588/ijtld.11.0153]

11. Kwan C.K., Ernst J.D. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic. *Clinical Microbiology Reviews*. 2011; 24(2):351–376. –

<https://cmr.asm.org/content/24/2/351.long>

[DOI:10.1128/CMR.00042-10]

12. 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; 6(7): e21008. –

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0021008>

[DOI:10.1371/journal.pone.0021008]

13 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 Journal of Medical Research*. 2014; 139(1):154–160.

(96)70316-0 – <http://www.ijmr.org.in/article.asp?issn=0971->

5916;year=2014;volume=139;issue=1;spage=154;epage=160;aulast=Sharma

14. 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, south-

west of China: A retrospective cohort study from 2005 to 2013. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(27):e3969. –<https://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201607050-00015>

[DOI:10.1097/MD.0000000000003969]

15. Pathmanathan I., Dokubo E.K., Shiraishi R.W., Agolory S.G., Auld A.F., Onotu D., Odafe S., Dalhatu I., Abiri O., Debem HC., 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; 12(3):e0173309.

–<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0173309>

[DOI:10.1371/journal.pone.0173309]

16. Israeël-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. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1992; 89(1): 68–75. –

[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(05\)80042-9/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(05)80042-9/pdf)

[DOI:10.1016/s0091-6749(05)80042-9]

17. 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; 28(1): 5–18. –

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1023%2FB%3AVIRU.0000012260.32578.72.pdf>

[DOI:10.1023/b:viru.0000012260.32578.72]

18. 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; 7(8): e42901.published online 2012

aug 29. –

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0042901>

[DOI:10.1371/journal.pone.0042901]

19. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / Васильева И.А., Покровский В.В., Аксенова В.А., Марьяндышев А.О., Эргешов А.Э., Черноусова Л.Н., Пантелеев А.М., Зимина В.Н., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Скорняков С.Н., Стаханов В.А., Викторова И.Б., Самойлова А.Г., Загдын З.М., Охтяркина В.В., Корнилова З.Х., Карпина Н.Л., Морозова Т.И., Валиев Р.Ш., Казимирова Н.Е. Клевно Н.И., Багдасарян Т.Р., Каюкова С.И., Барышникова Л.А., Ларионова Е.Е., Севастьянова Э.В., Михайловский А.М., Конончук О.Н., 2015 г. http://roftb.ru/netcat_files/doks2016/rec2016.pdf

20. 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. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1996; 97: 692-697. –

[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(96\)70316-0/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(96)70316-0/fulltext)

[DOI: 10.1016/s0091-6749]

21. Vigano 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. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1995; 95(2): 627-634. – [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(95\)70326-8/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(95)70326-8/fulltext)

[DOI: 10.1016/s0091-6749(95)70326-8]

22. 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. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 1993; 15(2):67-70.– <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7909618>

23. 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; 50(2):157-161.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1398-9995.1995.tb05073.x>

[DOI: 10.1111/j.1398-9995.1995.tb05073.x]

24. 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. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1996; 98: 979-984. –

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674996003090>

[DOI: 10.1016/s0091-6749(96)80015-7]

25. 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. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999; 104(5):1045-51. –

[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(99\)70087-4/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(99)70087-4/fulltext)

[DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70087-4]

26. 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 gp 120 envelop glycoprotein on interleukin 4-induced IgE production by normal human mononuclear cells. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2000; 16:251–258. –

<https://www.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/088922200309340>

[DOI:10.1089/088922200309340]

27. 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; 50(2):157-161. –

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1398-9995.1995.tb05073.x>

[DOI:10.1111/j.1398-9995.1995.tb05073.x]

28. Мальцева Н.В., Викторова И.Б., Казанцева О.М., Архипова С.В., Ханин А.Л. Способ прогнозирования летального исхода при клиническом течении коинфекции ВИЧ и туберкулез, сопровождающимся множественной лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*. Патент РФ №2710266.<https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=e0f3d1c2e77f902c39b76201d50e8496>