

DOI 10.31718/2077-1096.21.2.62

УДК: 616.002.5-02:[616.98:578.828:615.281.8]-037

Коваль Т.І., Марченко О.Г., Котелевська Т.М., Лимаренко Н.П., Артемьєва О.В.

ПОШИРЕНІСТЬ ТА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ УРАХУВАННЯМ НОСІЙСТВА АЛЕЛІ 299GLY ГЕНА TLR4 УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ, М. ПОЛТАВА

Інфекція вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ-інфекція) залишається однією з найгостріших проблем сучасної медицини. Серед опортуністичних інфекцій туберкульоз залишається провідною причиною летальності серед людей, які живуть з вірусом імунодефіциту людини, і є причиною кожної третьої смерті, асоційованої з синдромом набутого імунодефіциту. Особливостями туберкульозу у поєднанні з ВІЛ-інфекцією є атиповий перебіг процесу на фоні ВІЛ-інфекції, неспецифічність клінічних симптомів зі зростанням частоти позалегенових уражень, мінімальні рентгенологічні прояви, низька частота виділення збудника та стрімкий перебіг захворювання. В останні роки значна увага дослідників усього світу приділялася вивченню впливу генетичних варіацій генів на перебіг інфекційних хвороб у людини, в тому числі й ВІЛ-інфекції та туберкульозу, зокрема дослідженню рецепторів вродженої імунної системи – Toll-рецепторів, які взаємодіють зі збудниками і стимулюють ефекторні механізми вродженого імунітету. Мета: визначити поширеність та оцінити особливості перебігу туберкульозу до та на фоні антиретровірусної терапії із урахуванням носійства алелі 299Gly гена TLR4. Для оцінки проявів, з'ясування клінічних характеристик перебігу захворювання в динаміці до призначення і на фоні антиретровірусної терапії проведено ретроспективне когортне обстеження 181 хворого на ВІЛ-інфекцію до призначення та проспективне когортне після початку лікування. Встановлено, що, незважаючи на вірусологічну та імунологічну ефективність лікування, реєстрація туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на фоні антиретровірусної терапії залишалась практично на сталому рівні у порівнянні з періодом до призначення антиретровірусної терапії (17,0% проти 14,9%, $p > 0,05$). Аналіз за генотипами гена TLR4 показав, що протягом періоду спостереження до початку антиретровірусної терапії у пацієнтів із носійством алелі 299Gly виявлений у 6,3 рази вищий ризик розвитку дисемінованої форми туберкульозу ($OR = 6,29 [95 \% 1,20-32,99]$, $p = 0,044$), порівняно із носіями генотипу Asp299Asp. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів із носійством алелі 299Gly гена TLR4 на фоні антиретровірусної терапії ризик розвитку туберкульозу – у 3,4 рази вищий ($p = 0,008$), ніж у носіїв його гомозиготного генотипу.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, носійство алелі, TLR4, туберкульоз.

Зв'язок публікації з науковими темами: Наукова робота є фрагментом НДР «Оптимізація лікувально-діагностичної тактики при інфекційних захворюваннях вірусної, бактеріальної паразитарної етіології та їх мікст-форм на основі вивчення їх клініко-патогенетичних особливостей» (номер державної реєстрації 0119U102923).

Вступ

ВІЛ-інфекція залишається однією з найгостріших проблем сучасної медицини. Так, за останніми даними UNAIDS у світі близько 38,0 млн. людей мають ВІЛ-інфекцію [1].

Серед опортуністичних інфекцій туберкульоз (ТБ) залишається провідною причиною летальності серед людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), і є причиною кожної третьої СНІД-асоційованої смерті. За оцінками, близько 49% ВІЛ-інфікованих пацієнтів, у яких розвивається ТБ, не знають про свою коінфекцію і тому вчасно не отримують медичну допомогу [1, 2]. Серед хворих з поєднаною інфекцією у 66,5 % пацієнтів первинно виявляється ВІЛ-інфекція, в 70,3 % хворих діагностується легеневий ТБ та відзначається суттєве недовиявлення позалегенового ТБ [2].

Особливостями ТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією є атиповий перебіг процесу на фоні ВІЛ-інфекції, неспецифічність клінічних симптомів зі зростанням частоти позалегенових уражень, мінімальні рентгенологічні прояви, низька частота виділення збудника та стрімкий перебіг захворювання [3, 4]. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів

при зменшенні рівня CD4-лімфоцитів достовірно зростає частота таких клінічних форм ТБ, як інфільтративна та дисемінована: у хворих зі вперше діагностованим ТБ – інфільтративна та дисемінована, а при рецидивуючому ТБ – дисемінована [5].

На сьогоднішній день не існує однозначної думки щодо механізмів патогенезу та особливостей перебігу ВІЛ-інфекції [6, 7]. На думку багатьох дослідників, у патогенезі хронічних вірусних інфекцій головне значення належить двом факторам: особливостям вірусу та характеру імунної відповіді організму. Встановлено, що в основі імунопатогенезу та перебігу ВІЛ-інфекції лежать як адаптивна, так і вроджена імунна відповідь. В останні роки значна увага дослідників усього світу приділялася вивченню впливу генетичних варіацій генів на перебіг інфекційних хвороб у людини, в тому числі й ВІЛ, зокрема дослідженню рецепторів вродженої імунної системи – TLR, які взаємодіють зі збудниками і стимулюють ефекторні механізми вродженого імунітету [8,9,10].

Було встановлено, що мутації в генах TLR асоціюються з підвищеною сприйнятливістю до інфекції [11,12,13] та прогресуванням захворювання. З точки зору розуміння імунопатогенезу

ВІЛ-інфекції особливий інтерес представляє ген TLR4 [12]. Однак дані щодо впливу носійства алелі 299 цього гена на перебіг ВІЛ-інфекції, а також розвиток чи реактивацію ТБ залишається недостатньо вивченим, що і стало предметом нашого дослідження.

Мета

Визначити поширеність та оцінити особливості перебігу туберкульозу до та на фоні АРТ із урахуванням носійства алелі 299Gly гена TLR4.

Матеріали і методи дослідження

Для оцінки проявів, з'ясування клініко-імунологічних характеристик перебігу ВІЛ-інфекції на фоні АРТ проводилось когортне дослідження за участі 181 ВІЛ-інфікованого пацієнта (чоловіків – 127, жінок – 54) віком від 21 до 55 років (середній – $34,6 \pm 0,6$ роки), які знаходились на диспансерному обліку у Полтавському обласному центрі профілактики ВІЛ-інфекції та боротьби зі СНІДом за період з 2003 по 2017 рр. Хворі спостерігалися в динаміці від 2 до 14 років, середня тривалість спостереження – $4,3 \pm 0,3$ роки. Усі лікувально-діагностичні процедури здійснювались за інформованою згодою хворих.

Діагноз ВІЛ-інфекції встановлювали згідно міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду та підтверджували виявленням специфічних серологічних та молекулярно-біологічних маркерів. Антитіла до ВІЛ в крові виявляли методом ІФА (тест - системи " Labsistem", Нідерланди), ВН ВІЛ - 1 – у полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР) (Real Time HIV -1 " Abbou", США). Стан клітинної ланки імунітету оцінювали за загальною кількістю лейкоцитів, лімфоцитів та їх субпопуляцій (абсолютний та відносний вміст) шляхом імунофенотипування моноклональними антитілами з подальшим аналізом досліджуваних зразків на поточному цитофлюориметрі FACSCalibur (Becton Dickinson, США).

Всім хворим було проведено загальноклінічне обстеження, проаналізовані дані амбулаторних карт. Лабораторні та додаткові дослідження виконувались у відповідності до діагностованої патології із залученням консультантів. Аналіз отриманих клінічних даних, встановлення клінічних стадій ВІЛ-інфекції, призначення та оцінку ефективності АРТ здійснювали відповідно до стандартних протоколів із використанням класифікацій, наведених у МКХ-10 (ВОЗ, 2006) [14, 15]. Діагноз легеневого ТБ підтверджувався результатами інструментальних (рентгенографія або комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної порожнини), лабораторних досліджень (ХpertMTB/RIF-аналіз, бактеріоскопія мазків мокротиння та посів мокротиння на МБТ). Позалегенові форми ТБ діагностували на підставі клінічних даних, результатів бактеріологічних досліджень, дослідження спинно-мозкової рідини, гістологічного дослідження біоптатів лімфатичних вузлів, ультразвуковим дослідженням та КТ ор-

ганів черевної порожнини, плевральних синусів. АРТ проводилась з використанням схем першої лінії - 2 нуклеозидними та 1 нуклеозидним інгібіторами зворотної транскриптази: зидовудин/ламівудин + ефавіренц або тенофовір/ емтрицитабін + ефавіренц.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакету SPSS, 17 версія.

Вірогідність відмінностей кількісних результатів для різних груп обстежених визначали за допомогою t-критерію Стюдента за умови нормального розподілу, а при розподілі, який відрізнявся від нормального, – U-критерію Манна-Уїтні, відносних – шляхом аналізу таблиць спряженості за допомогою критерію χ^2 . При порівнянні частот бінарних ознак у двох пов'язаних групах в динаміці використовували критерій Мак-Немара. Для всіх видів аналізу відмінності вважали вірогідними при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях ймовірності помилки $p < 0,05$.

Для оцінки проявів, з'ясування клінічних характеристик перебігу захворювання в динаміці до призначення і на фоні АРТ проведено ретроспективне когортне обстеження 181 хворого на ВІЛ-інфекцію до призначення та проспективне когортне після початку АРТ.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що при реєстрації у більшості ВІЛ-інфікованих пацієнтів – 129 (71,3 %) переважали III та IV клінічні стадії з переважанням опортуністичних інфекцій, притаманних цим стадіям. ТБ при первинному обстеженні мав місце у 21 пацієнта (11,6 %), зокрема легеневий ТБ реєструвався у 19 пацієнтів (10,5 %): інфільтративний – у 9 (4,9%), вогнищевий та дисемінований – у 5 (2,8 %) осіб. Позалегеновий туберкульоз було діагностовано у 7 (4,0 %): внутрішньогрудних і периферичних лімфатичних вузлів – у 4 (2,2 %), з них у поєднанні з легеневим туберкульозом – у 2 (1,7 %); плеврит поєднаний з легеневим туберкульозом – у 3 (1,7 %), обстежених.

Спостереження від моменту реєстрації до призначення АРТ тривало в середньому $1,64 \pm 0,17$ років. Встановлено, що протягом цього періоду частка пацієнтів із IV стадією при ретельному дообстеженні та спостереженні в динаміці зросла в 1,6 рази і склала 43,1 % ($p < 0,001$), відповідно в частини ВІЛ-інфікованих пацієнтів діагностувались нові випадки ТБ. Так, легеневий туберкульоз реєструвався у 31 (17,0 %), а поза-легеневий – у 13 (11,6 %), що виявилось в 1,6 ($p < 0,001$) та 1,9 ($p = 0,031$) рази більше, ніж на момент постановки на облік.

Спостереження на фоні АРТ показало, що за цей час у більшості пацієнтів відбулось покращення імунного статусу. Так, середній показник рівня CD4-лімфоцитів протягом 6 місяців АРТ збільшився зі $178,5 \pm 10,8$ кл/мкл на момент початку АРТ до $288,2 \pm 13,3$ кл/мкл, через 1 рік АРТ

– до 333,9 ±13,9 кл/мкл, через 2 роки – до 397 ±16,7 кл/мкл. Загалом адекватна імунологічна відповідь впродовж першого року АРТ була досягнута у 147 (81,2 %) ВІЛ-інфікованих. Рівень ВН ВІЛ виявлявся невизначальним через 6 місяців від початку АРТ у 148 (81,8 %) пацієнтів, через 1 рік – у 169 (93,3 %), через 2 роки – у 176

(97,2 %) осіб. Однак, не зважаючи на досить високу вірусологічну та імунологічну ефективність АРТ, поширеність Ь, його легеневої та позалегеневої форм, лишилась практично незмінною в порівнянні з періодом спостереження до початку АРТ (16,0% проти 19,3 %, 17,0 % проти 14,9 %, 7,2 % проти 2,8 % відповідно, $p > 0,05$, табл.1).

Таблиця 1.
Аналіз структури опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на фоні АРТ

	На момент початку АРТ (n=181)		На фоні АРТ (n=181)		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Туберкульоз	35	19,3	29	16,0	>0,05
легеневий	31	17,0	27	14,9	>0,05
позалегеневий	13	7,2	5	2,8	>0,05

Примітка: p – рівень значимості отриманий з використанням критерію Мак-Немара

Клінічна неефективність АРТ у частини пацієнтів, які перебували на лікуванні протягом 2-х років і більше, стала підставою для аналізу впливу носійства алелі 299Gly гена TLR4 на розвиток ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. З цією метою та згідно встановлених генотипів гена TLR4 хворі були розділені на 2 групи:

– 1 група – із носійством алелі 299Gly гена TLR4 – 27 (чоловіків – 21, жінок – 6) віком від 22 до 47 років (середній – 31,33 ± 1,17);

– 2 група – із нормальним генотипом гена TLR4 (Asp299Asp) – 154 (чоловіків – 106, жінок – 48) віком від 21 до 55 років (середній – 35,31 ± 0,56);

Порівняльний аналіз досліджуваних груп за частотою реєстрації туберкульозу на момент постановки на облік статистично значимих відмінностей не виявив. Так поширеність туберкульозу в групі ВІЛ-інфікованих носіїв алелі 299Gly гена

TLR4 складала 11,1 % проти 11,7 %, $p > 0,005$, його легеневої форми – 11,1 % проти 10,4 %, $p > 0,005$, та позалегеневої – 7,4 % проти 3,2 %, $p > 0,005$, порівняно з носіями генотипу Asp299Asp цього гена.

Подальше спостереження від моменту реєстрації до призначення АРТ виявило деякі особливості в структурі ТБ між групами порівняння, а саме: у групі ВІЛ-інфікованих із носійством алелі 299Gly гена TLR4 у 5,9 разу частіше, порівняно з носіями генотипу Asp299Asp, реєстрували дисеміновану форму легеневого туберкульозу ($p = 0,044$). При розрахунку показника OR встановлено, що при наявності алелі 299Gly гена TLR4 ризик розвитку дисемінованої форми туберкульозу у ВІЛ-інфікованих підвищується у 6,3 (OR = 6,29 [95 % 1,20-32,99], $p = 0,044$) разу (рис.1).

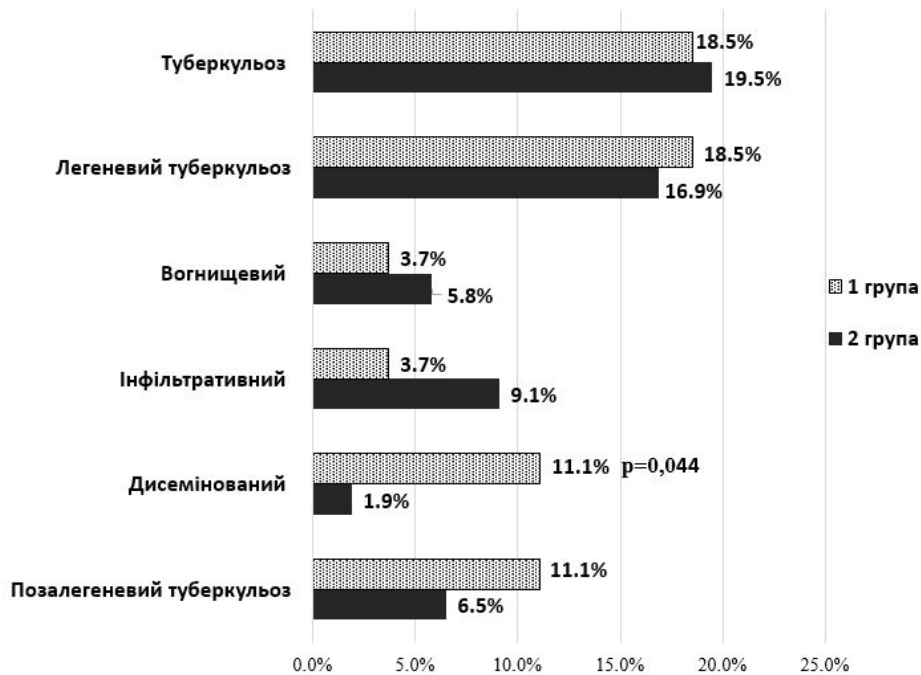


Рис.1. Частота реєстрації туберкульозу у ВІЛ-інфікованих залежно від носійства алелі 299 Gly гена TLR4 на момент призначення АРТ

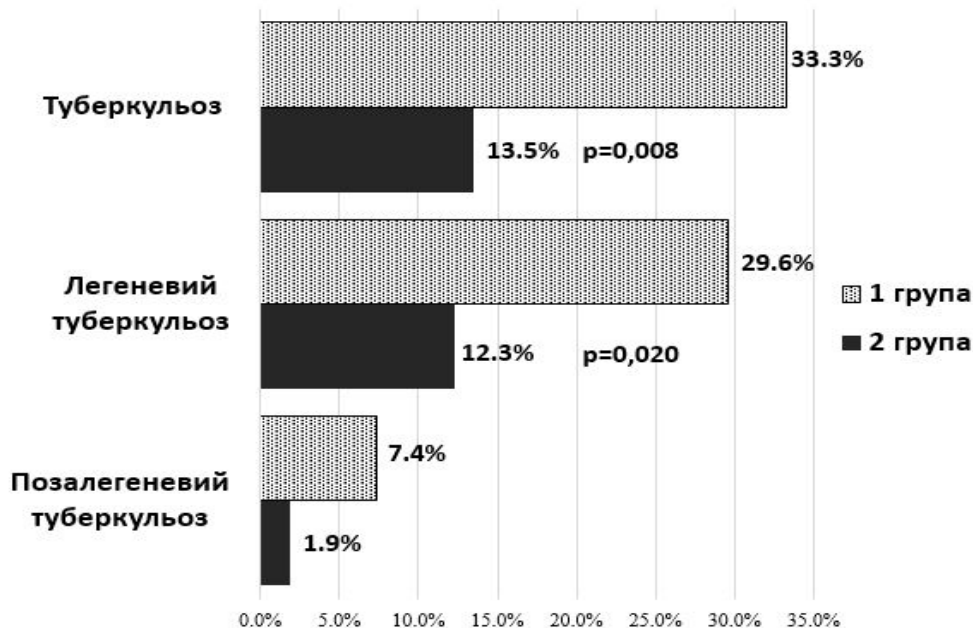


Рис. 2. Частота реєстрації туберкульозу у ВІЛ-інфікованих залежно від носійства алелі 299 Gly гена TLR4 на фоні АРТ

Спостереження на фоні АРТ показало (рис. 2), що протягом цього періоду у групі ВІЛ-інфікованих із носійством алелі 299Gly гена TLR4 ТБ реєструвався у 2,6 разу частіше (33,3 % проти 13,0 %, $p = 0,008$), порівняно з носіями генотипу Asp299Asp, зокрема у 2,4 разу – його легенева форма (29,6 % проти 12,3 %, $p = 0,020$).

При розрахунку показника OR встановлено, що при наявності алелі 299Gly гена TLR4 ризик розвитку туберкульозу на фоні АРТ у ВІЛ-інфікованих підвищується у 3,4 ($OR = 6,29 [95 \% 1,33-8,47]$, $p = 0,008$).

Висновки

1. Незважаючи на вірусологічну та імунологічну ефективність лікування, реєстрація туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на фоні АРТ залишилась практично на сталому рівні у порівнянні з періодом до призначення АРТ (17,0% проти 14,9%, $>0,05$);

2. Протягом періоду спостереження до початку АРТ у пацієнтів із носійством алелі 299Gly гена TLR4 виявлений у 6,3 разу вищий ризик розвитку дисемінованої форми туберкульозу ($OR = 6,29 [95 \% 1,20-32,99]$, $p = 0,044$), порівняно із носіями генотипу Asp299Asp;

3. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів із носійством алелі 299Gly гена TLR4 на фоні АРТ ризик розвитку ТБ - у 3,4 рази вищий ($p = 0,008$), ніж у носіїв його гомозиготного генотипу.

Література

1. HIV/AIDS JUNPo. Global AIDS Monitoring 2019: Indicators for Monitoring the 2016 Political Declaration on Ending AIDS. Geneva: UNAIDS. 2018. 156p.
2. Protsiuk R. Aktualni pytannia ko-infektsii tuberkuloz/VIL/SNID v Ukraini [Actual problems of co- infection tuberculosis/HIV/AIDS in

- Ukraine]. Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia. 2016; 1(24):84. (Ukrainian).
3. Melnyk V, Khursa T, Yakymova Ya, Solonykna H. Analiz osoblyvosti vyavleniia, diahnostyky ta perebihu tuberkulozu u khvorykh na ko-infektsiiu tuberkuloz/VIL [Analysis of peculiarities of identification, diagnostics and course of tuberculosis in patients with tuberculosis/HIV co-infection]. Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal. 2017; 19(5):604-8. (Ukrainian).
4. Klymanska L, Holubovska O. Deiaki aktualni pytannia koinfektsii VIL/tuberkuloz [Some current issues of HIV/TB coinfection]. The Practitioner. 2016; 5(3):68-72. (Ukrainian).
5. Iasynskiy RM, Makarovich A, Arendaruk M, Makarova O. Osoblyvosti imunolohichnoho statusu khvorykh na ko-infektsiiu tuberkuloz/VIL [Immunological status features in patients with tuberculosis/HIV coinfection]. Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal. 2016; 1(94):59-63. (Ukrainian).
6. Gitahi-Kamau NT, Kiarie JN, Mutai KK, Gatungu BW, Gatongi P, Lakati A. Socio-economic determinants of disease progression among HIV infected adults in Kenya. BMC public health. 2015; 15(1):733.
7. Katoh J, Kawana-Tachikawa A, Shimizu A, Zhu D, Han C, Nakamura H, et al. Rapid HIV-1 disease progression in individuals infected with a virus adapted to its host population. PloS one. 2016;11(3):e0150397.
8. Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. Frontiers in immunology. 2014;5:461.
9. Vega MM, de Andres Martin A. The significance of toll-like receptors in human diseases. Allergologia et immunopathologia. 2009;37(5):252-63.
10. Altfeld M, Gale Jr M. Innate immunity against HIV-1 infection. Nature immunology. 2015;16(6):554.
11. Carvalho A, Pasqualotto A, Pitzurra L, et al. Polymorphisms in toll-like receptor genes and susceptibility to pulmonary aspergillosis. The Journal of infectious diseases. 2008;197(4):618-21.
12. Papadopoulos AI, Ferwerda B, Antoniadou A, et al. Association of toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms with increased infection risk in patients with advanced HIV-1 infection. Clinical infectious diseases. 2010;51(2):242-7.
13. Prymenko NO, Kotelevska TM, Koval TI, et al. Genetic polymorphism Arg753Gln of TLR-2, Leu412Phe of TLR-3, Asp299Gly of TLR-4 in patients with influenza and influenza-associated pneumonia. Wiadomości Lekarskie. 2019; 72 (12): 2324-2328.
14. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. Pro zatverdzhennia klinichnoho protokolu ART VIL-infektsii u doroslykh ta pidliktiv. Nakaz MOZ Ukrainy vid 12.07.2010 № 551. (Ukrainian).
15. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. Pro zatverdzhennia novoho Klinichnoho protokolu iz zastosuvannia antyretrovirusnykh preparativ dlia likuvannia ta profilaktyky VIL-infektsii. Nakaz MOZ Ukrainy vid 05.06.2019 № 1292. (Ukrainian).

Реферат

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С УЧЕТОМ НОСИТЕЛЬСТВА АЛЛЕЛЯ 299GLY ГЕНА TLR4

Коваль Т.И., Марченко А.Г., Котелевская Т.М., Лимаренко Н.П., Артемьева О.В.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, носительство аллеля, TLR4, туберкулез.

Инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция) остается одной из самых острых проблем современной медицины. Среди оппортунистических инфекций туберкулез остается ведущей причиной летальности среди людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека, и является причиной каждой третьей смерти, ассоциированной с синдромом приобретенного иммунодефицита. Особенности туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией является атипичное течение процесса на фоне ВИЧ-инфекции, неспецифичность клинических симптомов с ростом частоты внелегочных поражений, минимальные рентгенологические проявления, низкая частота выделения возбудителя и стремительное течение заболевания. В последние годы значительное внимание исследователей всего мира уделялось изучению влияния генетических вариаций генов на течение инфекционных болезней у человека, в том числе и ВИЧ-инфекции и туберкулеза, в частности исследованию рецепторов врожденной иммунной системы - Толл-рецепторов, взаимодействующих с возбудителями и стимулируют эффекторные механизмы врожденного иммунитета. Цель: определить распространенность и оценить особенности течения туберкулеза до и на фоне антиретровирусной терапии с учетом носительства аллеля 299Gly гена TLR4. Для оценки проявлений, выяснения клинических характеристик течения заболевания в динамике с назначением и на фоне антиретровирусной терапии проведено ретроспективное когортное обследование 181 больного ВИЧ-инфекцией с назначением и проспективное когортное после начала лечения. Установлено, что, несмотря на вирусологическую и иммунологическую эффективность лечения, регистрация туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне антиретровирусной терапии осталась практически на неизменном уровне по сравнению с периодом до назначения антиретровирусной терапии (17,0% против 14,9%, $p > 0,05$). Анализ по генотипам гена TLR4 показал, что в течение периода наблюдения до начала антиретровирусной терапии у пациентов с носительством аллеля 299Gly обнаружен в 6,3 раза выше риск развития диссеминированной формы туберкулеза (OR = 6,29 [95% 1,20-32,99], $p = 0,044$) по сравнению с носителями генотипа Asp299Asp. У ВИЧ-инфицированных пациентов с носительством аллеля 299Gly гена TLR4 на фоне антиретровирусной терапии риск развития туберкулеза - в 3,4 раза выше ($p = 0,008$), чем в носителей его гомозиготного генотипа.

Summary

PREVALENCE AND CHARACTERISTICS OF TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTED PATIENTS CONSIDERING THE 299GLY ALLELE TLR4 GENE CARRIAGE

Koval T. I., Marchenko A. H., Kotelevska T. M., Lymarenko N. P., Artemieva O. V.

Key words: HIV infection, allele carriage, TLR4, tuberculosis

Human immunodeficiency virus (HIV) infection remains one of the most acute problems of modern medicine. Tuberculosis is known as the leading cause of death among the opportunistic infections in HIV-positive people; moreover, TB is also known as resulting in one of three deaths associated with acquired immunodeficiency syndrome. It should be stressed the TB course against the background of HIV infection demonstrates the atypical characteristics, nonspecific clinical symptoms with increasing frequency of extrapulmonary lesions, minimal radiological manifestations, low frequency of the pathogen excretion, and rapid course of the disease. In recent years, researchers around the world have paid considerable attention to studying the effects of genetic variation of genes on the course of infectious diseases in humans, including HIV and tuberculosis, and in particular, to investigating Toll-receptors, innate immune system receptors, which interact with pathogens and stimulate effector mechanisms of innate immunity. The objective of this study is to determine the prevalence and evaluate the features of the TB course before and during the antiretroviral therapy, considering the carriage of the 299Gly allele of the TLR4 gene. To assess the manifestations, clarify the clinical characteristics of the disease in the dynamics before and during the antiretroviral therapy, a retrospective cohort examination of 181 HIV-positive patients before and after the therapy was carried out. The study has demonstrated that, despite the virological and immunological effectiveness of the treatment, the TB detection in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy remained almost constant compared to the period before antiretroviral therapy (17.0% vs. 14.9%, > 0.05). Analysis of genotypes of the TLR4 gene showed that during the observation period before antiretroviral therapy in patients with the 299Gly allele there was a 6.3-fold higher risk of developing of disseminated TB forms (OR = 6.29 [95% 1.20-32.99], $p = 0.044$), compared with carriers of Asp299Asp genotype. In HIV-infected patients with the 299Gly allele of the TLR4 gene on the background of antiretroviral therapy, the risk of TB development is 3.4 times higher ($p = 0.008$) than in carriers of its homozygous genotype.