



В.І. Петренко<sup>1</sup>, О.В. Стополянський<sup>1</sup>, Я.В. Бондаренко<sup>1</sup>, І.О. Галан<sup>1</sup>,  
В.В. Кравченко<sup>2</sup>, С.В. Карташова<sup>2</sup>, Л.В. Стополянська<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> КНП КОР «Київський обласний фтизіатричний центр», Боярка

## Туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів: сучасний стан проблеми

Туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи (ТБ-СВІС) — це посилена запальна імунна відповідь на антигени мікобактерій туберкульозу внаслідок відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів упродовж 6 міс після призначення антиретровірусної терапії.

**Мета роботи** — оцінити частоту ТБ-СВІС серед хворих із туберкульозним менінгітом і летальність, спричинену цим синдромом.

**Матеріали та методи.** Проведений ретроспективний аналіз 60 випадків підтвердженого туберкульозного менінгіту у хворих, які лікувались у протитуберкульозних закладах м. Києва і Київської області у 2017–2019 р.р. Досліджувалась медична документація хворих: медичні карти стаціонарного хворого та амбулаторні картки.

**Результати та обговорення.** Ко-інфекція ВІЛ-ТБ серед пацієнтів була підтверджена у 57 (95 %) випадках. У 21 хворого (36,8 %; ДІ 24,7–50,0 %) з ко-інфекцією ВІЛ-ТБ встановлений зв'язок між призначенням антиретровірусної терапії (АРТ) і розвитком туберкульозного менінгіту. У 19 (90,5 %) з них були наявні фактори ризику на момент призначення АРТ. У 15 (71,4 %) хворих були інші локалізації туберкульозу, крім туберкульозу центральної нервової системи (туберкульоз легень, туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів, туберкульоз сечостатевої системи). Середній рівень CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів на момент призначення АРТ складав  $(61,6 \pm 16,9)$  клітин/мкл ( $p \leq 0,05$ ). В усіх випадках призначались стандартні режими антимікобактеріальної терапії і АРТ. 9 (42,8 %) хворих вилікувались. У 1 (4,7 %) хворого розвилась тяжка інвалідизація: периферичний тетрапарез і виражена церебрастенія. 11 пацієнтів померли, летальність складала — 52,4 % (ДІ 30,2–74,1 %).

**Висновки.** За нашими даними ТБ-СВІС є причиною туберкульозного менінгіту у ВІЛ-інфікованих пацієнтів у 36,8 % випадків; (ДІ 24,7–50,0 %). Туберкульозний менінгіт завжди ускладнює прогноз при ТБ-СВІС, при цьому показник летальності складає 52,4 % (ДІ 30,2–74,1 %).

### Ключові слова

Туберкульоз, ВІЛ-інфекція, синдром відновлення імунної системи, антиретровірусна терапія.

В умовах швидкого поширення ВІЛ-інфекції в Україні зростає кількість хворих на ВІЛ, яким показана антиретровірусна терапія (АРТ). Унаслідок переважно пізнього діагностування ВІЛ-інфекції в нашій країні АРТ призначають

таким пацієнтам, які вже мають значний імунodefіцит і вияви опортуністичних інфекцій, насамперед туберкульозу.

Синдром відновлення імунної системи (СВІС або IRIS — immune reconstitution inflammatory syndrome) відомий науці з 1996 р. [52]. Частота розвитку СВІС серед усіх пацієнтів, що розпочали АРТ, оцінюється у 10–35 % [17, 52]. Виділяють два типи СВІС — парадоксальний і демаскувальний. При парадоксальному СВІС

спостерігається загострення симптомів наявної опортуністичної інфекції, а при демаскувальному СВІС виявляється опортуністична інфекція, раніше не діагностована [22, 23].

Туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи (ТБ-СВІС) — це посилена запальна імунна відповідь на антигени мікобактерій туберкульозу внаслідок відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів упродовж 6 міс після призначення АРТ. Туберкульоз-асоційований СВІС — найпоширеніша форма СВІС — спостерігається у 25–50 % [43]. ТБ-СВІС у пацієнтів з ВІЛ, які хворіли на туберкульоз на момент призначення АРТ, спостерігається у 15,7 % випадків [43], а серед дитячого контингенту — у 35 % [45]. ТБ-СВІС з неврологічними розладами спостерігається у 10–12 % усіх випадків ТБ-СВІС [47]. Летальність від усіх форм СВІС становить, за різними даними, 0–15 %, але при туберкульозному ураженні центральної нервової системи (ЦНС) досягає 75 % [47]. Крім того, ТБ-СВІС з неврологічними виявами у багатьох випадках призводить до стійкої інвалідизації [47].

Проблему ТБ-СВІС недостатньо вивчено в Україні внаслідок відсутності чітких критеріїв його діагностики, лікування та профілактики.

**Мета роботи** — за даними літературних джерел проаналізувати сучасні наукові напрями вивчення ТБ-СВІС.

## Матеріали та методи

Проаналізовано сучасні наукові публікації з англомовних наукометричних баз за ключовими словами: синдром відновлення імунної системи, туберкульоз, ВІЛ, АРТ (IRIS, TB-IRIS, HIV, Tuberculosis, ART).

## Результати та обговорення

Висвітлено сучасні погляди на патогенез, сприяючі фактори, діагностику, клініку, лікування, прогноз і профілактику ТБ-СВІС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Знання основних факторів ризику дуже важливе і значно полегшує діагностику ТБ-СВІС. Наявність інфекції в організмі при вираженому імунodefіциті на момент первинного призначення АРТ вірогідно збільшує шанси розвитку СВІС. Частіше ТБ-СВІС розвивається в молодих осіб чоловічої статі. Встановлено, що різні режими АРТ по-різному впливають на частоту виникнення ТБ-СВІС. Має значення також і генетична схильність. [32, 43, 48, 50, 61].

Фактори ризику розвитку ТБ-СВІС за їхньою значущістю можна розташувати в такому порядку [32, 43]:

- Наявність активного туберкульозу на момент початку АРТ.
- Тяжка імуносупресія.
- Одночасний початок (або малий проміжок у часі) лікування туберкульозу і призначення АРТ.
- Асоціальний спосіб життя: наркоманія, алкоголізм.
- Генетична схильність.

До основних чинників, що сприяють розвитку ТБ-СВІС, відносять наявність локальних або поширених форм активного туберкульозу у хворих, які розпочинають АРТ [48, 50]. Значно підвищує ризик ТБ-СВІС низький початковий вміст CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів (нижче 50 кл/мкл) і високий вихідний показник вірусного навантаження (ВН) (понад 100 000 РНК копій/мкл). Але відомо багато випадків, коли ТБ-СВІС розвивається в пацієнтів з відносно високими показниками CD4. Тому не тільки значна імуносупресія сприяє розвитку ТБ-СВІС, а й наявність дизрегуляції імунної відповіді [6, 49, 57] на антигени *M. tuberculosis* у перші тижні після призначення ефективного схеми АРТ провокує маніфестацію синдрому ТБ-СВІС. Виникненню такого імунного дисбалансу сприяє швидке зниження ВН і, як результат, стрімке відновлення популяції CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів [13, 25]. Але різні субпопуляції CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів, а саме ефекторні (Th-17) і регуляторні (Foxp3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>) під час імунної реконституції відновлюються нерівномірно [6, 57]. При ТБ-СВІС спостерігається недостатнє відновлення і пригнічення саме регуляторної субпопуляції CD4<sup>+</sup> (Foxp3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-клітини) і активація ефекторної субпопуляції (Th-17-клітини), що призводить до значної продукції прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкіни IL-4, IL-6, IL-7, інтерферон-гамма (IFN-γ) і фактор некрозу пухлин-альфа (TNF-α) [12, 17, 19–21, 51, 52]. Важливу роль у розвитку ТБ-СВІС відіграють макрофаги, НК (натуральні кілери) та інші антиген-презентувальні клітини, які експресують на своїй поверхні специфічні антигени, що зрештою підсилює запальний процес [3, 14, 17, 18, 48, 50, 52, 58].

Наявні докази зв'язку ТБ-СВІС з певним HLA-фенотипом, а також з поліморфізмом генів, які відповідають за продукцію цитокінів IL-4, IL-6, IFN-γ і TNF-α [12, 19, 51].

Патоморфологічно для ТБ-СВІС характерні: генералізація туберкульозного процесу, поліорганність ураження із залученням легень, лімфатичних вузлів, серозних оболонок, кісток і суглобів, паренхіматозних органів (селезінка, печінка), брижових лімфатичних вузлів та кишечника, сечостатевої системи, ЦНС [2].

Основними патоморфологічними формами ураження нервової системи при ТБ-СВІС є базальні менінгіти та менінгоенцефаліти [2], туберкуломи та абсцеси з локалізацією переважно в півкулях головного мозку, вогнища ішемії, мієліти, радикуломієлопатії [36, 47].

При патогістологічному дослідженні спостерігається запальна інфільтрація з переважанням в інфільтратах Т-лімфоцитів, нейтрофілів. Характерне запальне розплавлення лімфатичних вузлів і утворення абсцесів [36, 47].

Останнім часом у клінічній інфектології та фтизіатрії склались певні підходи до діагностики ТБ-СВІС. СВІС визначають як клітинне відновлення імунної системи при вірусологічній ефективності АРТ, на тлі якої прогресує запальний процес. Запідозрити розвиток ТБ-СВІС можна в таких випадках: по-перше — це загострення туберкульозного процесу після початку АРТ, а саме: виникнення поширених, дисемінованих форм, туберкульозного менінгіту, менінгоенцефаліту, інших позалегенових форм у пацієнтів з наявним активним туберкульозом [61]; по-друге — розвиток поширеного туберкульозу в осіб, які раніше лікувались і вилікувались від туберкульозу; по-третє — виникнення туберкульозу в пацієнтів, які раніше ніколи не хворіли на цю недугу. Важливим предиктором ТБ-СВІС може стати швидке зниження ВН після початку АРТ та стрімке підвищення вмісту у крові  $CD4^+$ -лімфоцитів. При цьому необхідно зазначити, що завжди є часовий зв'язок між початком АРТ і СВІС. СВІС розвивається у відповідь на АРТ найчастіше через 15 діб, але не пізніше ніж через 3 міс після її початку [42].

Абсолютних критеріїв діагнозу СВІС наразі немає, проте є рекомендації, як користуватися шкалами, розробленими М.А. Френчем (2004) і Дж. Робертсоном (2006) [18].

### **Діагностичні критерії Френча**

#### *Великі критерії*

А. Атиповий розвиток опортуністичних захворювань (зокрема й туберкульозу) та пухлин у пацієнтів після призначення ефективної (імуннологічно і вірусологічно) антиретровірусної терапії, який виявляється:

- локальним захворюванням;
- надлишковою запальною реакцією;
- атиповою запальною реакцією в уражених органах і тканинах;
- прогресуванням органної дисфункції і погіршенням перебігу захворювань, які існували раніше й ефективно піддавались етіотропному лікуванню (спостерігалась позитивна динаміка) до початку АРТ.

В. Значне зниження ВН більше ніж у 10 разів від вихідного рівня.

#### *Малі критерії:*

- стрімке підвищення вмісту  $CD4^+$ -лімфоцитів у крові;
- посилення імунної відповіді;
- спонтанне вилікування (спонтанне зникнення симптомів СВІС) на тлі АРТ, що триває.

Діагноз СВІС за критеріями Френча встановлюють за наявності двох великих критеріїв (А + В) або одного великого і двох малих критеріїв.

### **Діагностичні критерії Робертсона**

#### *Обов'язкові:*

- погіршення перебігу запальних захворювань;
- зв'язок у часі з початком АРТ;
- відмінність клінічних симптомів раніше виявлених і перенесених захворювань або типовий перебіг перенесеного інфекційного захворювання до початку АРТ;
- значне зниження ВН (РНК ВІЛ) більше ніж у 10 разів від вихідного рівня (до призначення АРТ).

#### *Допоміжні критерії:*

- підвищення вмісту  $CD4^+$ -лімфоцитів у крові більше ніж на 25 клітин/мкл від вихідного рівня;
- гістологічне підтверджене гранулематозне запалення або нетипово-надлишкова запальна реакція у тканинах.

Як лабораторні маркери для діагностики ТБ-СВІС пропонують використовувати рівень IL6, IL18, С-реактивного протеїну в сироватці крові та лікворі [6, 12, 20, 51, 53], а також  $CD69^+$  НК-клітин у крові [46, 53].

Проводячи диференційну діагностику, ТБ-СВІС слід відрізнити від прогресування ВІЛ-інфекції на тлі неефективної АРТ [61], коли також спостерігається погіршення перебігу наявних опортуністичних інфекцій, туберкульозу, погіршення загального стану, виражені запальні реакції. У таких випадках рекомендовано звернути увагу на показники  $CD4$  та ВН [32]. У разі неефективності АРТ, що може бути зумовлена резистентністю ВІЛ до антиретровірусних препаратів, несумісністю призначених препаратів, розвитком лікарсько-стійких форм туберкульозу, поганою прихильністю хворих до лікування, асоціальною поведінкою тощо, динаміка рівнів  $CD4$  та ВН завжди негативна. Має діагностичне значення попередня наявність факторів ризику СВІС та погіршення перебігу туберкульозу після початку АРТ [40].

Зазвичай ТБ-СВІС маніфестує через 14–21 день після початку АРТ [61, 39]. Клінічно виявляється погіршенням загального стану, посиленням загального інтоксикаційного синдрому, а саме лихоманкою до фебрильних цифр,

підливістю, погіршенням апетиту, слабкістю, апатією. Спостерігається посилення кашлю, задишка, збільшення і нагноювання периферичних лімфатичних вузлів, переважно піднижньо-щелепних, шийних, пахових, пахвинних [2, 40]. ТБ-СВІС може виявлятися шкірними абсцесами, плевритами, перикардитами, специфічним ураженням кишечника, дихальною і серцевою недостатністю. Рентгенологічно спостерігається картина загострення і генералізації туберкульозного процесу: поява нових інфільтратів, дисемінації, зокрема міліарної, збільшення у розмірах внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, наявність вільної рідини у плевральній порожнині і порожнині перикарду [2, 34, 43].

ТБ-СВІС з неврологічними виявами діагностують у 12 % усіх випадків. ТБ-СВІС є найчастішою причиною ураження нервової системи впродовж першого року після призначення АРТ [16, 56].

Неврологічні вияви ТБ-СВІС охоплюють менінгіт [2, 16, 47, 56, 59], внутрішньочерепні туберкуломи [4, 15, 30, 38, 47], абсцеси головного мозку [30, 60], радикуломієліт [4, 47, 59], спінальні епідуральні абсцеси [4].

Симптоми ураження ЦНС характеризуються виявами загальномоозкового синдрому та симптомами вогнищевих уражень [2, 5].

У хворих на тлі відносного благополуччя раптово з'являються головний біль, біль у ший, нудота, блювання, різка слабкість, світлобоязнь, виражені вегетативні розлади — підливість, почервоніння шкіри, дермографізм. Відзначаються ригідність потиличних м'язів, симптоми натягу.

Характерні ознаки ураження черепних нервів: парез лицьового нерва виявляється асиметрією обличчя, парез ококорухового і відвідного нервів дає косоокість, ураження язико-глоткового нерва — девіацією язика і порушенням ковтання. Останнє унеможливає приймання препаратів *per os*.

Якщо до запального процесу залучається речовина мозку, виникають симптоми вогнищевих ураження: парези і паралічі кінцівок за центральним типом, порушення мови. Зорові порушення характеризуються двоїнням в очах, звуженням полів зору, а іноді повною сліпотою. Нерідко відмічають психічні вияви — марення, галюцинації, вияви агресії. Судомні напади частіше генералізовані, але можуть бути локальними [2, 5, 31, 36].

Наростання набряку-набухання головного мозку виявляється прогресуванням розладів свідомості, порушенням дихання, зниженням АТ.

Зміни в лікворі при ТБ-СВІС мають певні особливості. На відміну від класичних випадків туберкульозного менінгіту в пацієнтів без ВІЛ для ТБ-СВІС характерне підвищення рівня нейт-

рофільних гранулоцитів. Високий рівень нейтрофілів у лікворі на початку захворювання є несприятливою прогностичною ознакою при ТБ-СВІС, і навпаки, зниження рівня нейтрофілів під впливом лікування поліпшує прогноз і знижує летальність [2, 5, 35].

Специфічну терапію ТБ-СВІС розроблено недостатньо. Показали свою ефективність нестероїдні протизапальні препарати (мелоксикам [61]), а у тяжких випадках — і в разі залучення до процесу ЦНС — глюкокортикостероїди, а саме преднізолон [41]. Додавання преднізолону до схеми терапії знижує вияви запалення, сприяє розсмоктуванню вогнищово-інфільтративних змін у легенях, знижує вияви туберкульозного менінгіту, менінгоенцефаліту, поліпшує прогноз захворювання [37, 41, 54]. Але треба пам'ятати про значну імуносупресивну дію глюкокортикостероїдів, що не бажано при ВІЛ-інфекції. Тому антимікобактеріальну, а також протигрибкову і протипневмоцистну терапію при застосуванні глюкокортикостероїдів рекомендовано посилити. Глюкокортикостероїди не рекомендовані хворим із множинною лікарською стійкістю [39]. Здебільшого при ТБ-СВІС АРТ не слід відмінати, якщо немає загрози для життя [40, 61].

Деякими дослідженнями доведено ефективність препаратів талідаміду, монтелукасту, гідроксихлорохіну та інгібіторів  $\text{INF-}\gamma$  [8, 10, 11, 24, 33].

Зарубіжні джерела свідчать про відносно сприятливий прогноз при ТБ-СВІС. Летальність оцінюють у 0–15 % [40]. У вітчизняних умовах у зв'язку зі значною поширеністю серед населення ЛТБІ й активного туберкульозу з хіміорезистентністю, несвоєчасною діагностикою ВІЛ-інфекції, пізнім зверненням по медичну допомогу прогноз завжди несприятливий. Ураження ЦНС при ТБ-СВІС завжди погіршує прогноз [2, 5, 61]. За деякими оцінками [47], летальність при ТБ-СВІС з неврологічними виявами сягає 75 %. Прогноз для життя залежить від багатьох факторів. Насамперед це своєчасність діагностики ТБ-СВІС і адекватність призначеної схеми лікування, яка своєю чергою залежить від обізнаності лікарів у питанні СВІС. Велике значення для прогнозу має оснащеність лікувального закладу, наявність палат інтенсивної терапії, присутність у штаті консультантів різних профілів (насамперед неврологів, анестезіологів, хірургів). Несприятливо впливають на прогноз супутні захворювання і стани, розвиток множинної лікарської стійкості до протитуберкульозних препаратів [39].

Вирішальне значення у профілактиці ТБ-СВІС має рання діагностика ВІЛ-інфекції і призначення АРТ до розвитку тяжкої імуносупресії. Важливо своєчасно виявляти й ефективно лікувати

опортуністичні інфекції, зокрема туберкульоз, до початку АРТ [61]. Хворих, яким буде призначено АРТ, слід ретельно обстежувати для виявлення латентних і субклінічних форм туберкульозу й інших опортуністичних інфекцій [7, 61]. У разі виявлення ЛТБІ у хворих з ВІЛ обов'язково проводять курси профілактичного лікування [29].

У пацієнтів з ко-інфекцією ТБ-ВІЛ бажано відкласти призначення АРТ, а попередньо провести курс протитуберкульозного лікування від 2 до 8 тиж [9, 55], обов'язково з урахуванням хіміорезистентності [39]. Є рекомендації негайно розпочинати АРТ паралельно з призначенням антимікобактеріальної терапії при рівні  $CD4^+$ -лімфоцитів до 50 клітин/мкл [1, 26, 44].

Вивчається ефективність превентивного застосування мелоксикаму та преднізолону для запобігання розвитку ТБ-СВІС у ВІЛ-інфікованих, які мають фактори ризику [61].

З метою оцінити частоту ТБ-СВІС та летальність від цього синдрому серед хворих з туберкульозним ураженням ЦНС нами було проведено ретроспективний аналіз 60 випадків підтвердженого туберкульозного менінгіту у хворих, які спостерігались у протитуберкульозних закладах м. Києва і Київської області у 2017–2019 рр.

Ко-інфекцію ВІЛ-ТБ серед цих пацієнтів було підтверджено у 57 (95 %) випадках. У 21 пацієнта (36,8 %; 95 % ДІ 24,7–50,0 %) з ко-інфекцією ВІЛ-ТБ вдалось простежити зв'язок між призначенням АРТ і розвитком туберкульозного менінгіту. У 19 (90,5 %) з них були наявними фактори ризику на момент призначення АРТ. У 15 (71,4 %) хворих були інші локалізації туберкульозу, крім ТБ ЦНС (туберкульоз легень,

туберкульоз внутрішньогрудних і периферичних лімфатичних вузлів, туберкульоз сечостатевої системи). Середній рівень  $CD4^+$ -лімфоцитів на момент призначення АРТ складав  $(61,6 \pm 16,9)$  клітин/мкл ( $p \leq 0,05$ ), при цьому у 2 (9,5 %) пацієнтів цей показник був відносно високим — понад 200 клітин/мкл.

Усі хворі отримували стандартні режими антимікобактеріальної терапії і АРТ, в усіх випадках призначався дексаметазон у дозах 8–12 мг на добу терміном на 2–3 міс. Вилікування настало у 9 (42,8 %) хворих, в 1 (4,7 %) пацієнта розвинулась тяжка інвалідизація: в'ялий периферичний тетрапарез і виражена церебрас-тенія, 11 пацієнтів померли, летальність склала 52,4 % (95 % ДІ 30,2–74,1 %).

## Висновки

Попри певні труднощі діагностики, діагноз ТБ-СВІС можна і необхідно встановлювати у пацієнтів, які отримують АРТ, спираючись на характерну клінічну картину, лабораторні дані, наявність сприяючих факторів. Своєчасна діагностика ТБ-СВІС дає можливість запобігти тяжким наслідкам і покращити прогноз. Лікарі інфекціоністи, фтизіатри, пульмонологи, неврологи, лікарі загальної практики повинні бути обізнаними в питаннях ТБ-СВІС.

Ризик розвитку ТБ-СВІС можна знизити за умови раннього призначення АРТ ВІЛ-інфікованим пацієнтам, своєчасної діагностики і лікування туберкульозу та інших опортуністичних інфекцій до призначення АРТ.

Проблема ТБ-СВІС надзвичайно важлива, але ще недостатньо вивчена і потребує подальших наукових пошуків.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — В.І. Петренко, О.В. Стополянський; збір матеріалу — В.В. Кравченко, С.В. Карташова, Л.В. Стополянська; обробка матеріалу, написання тексту — О.В. Стополянський, Я.В. Бондаренко, І.О. Галан; редагування — В.І. Петренко, О.В. Стополянський, Я.В. Бондаренко.

## Список літератури

1. Abdool Karim S.S., Naidoo K., Grobler A. et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy // *N. Engl. J. Med.*— 2010.— Vol. 362 (8).— P. 697–706.
2. Agarwal U., Kumar A., Behera D. et al. Tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome in patients infected with HIV: meningitis a potentially life threatening manifestation // *AIDS Res. Ther.*— 2012.— Vol. 9 (1).— P. 17.
3. Andrade B.B., Singh A., Narendran G. et al. Mycobacterial antigen driven activation of  $CD14^+$  +  $CD16^+$  monocytes is a predictor of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *PLoS Pathog.*— 2014.— Vol. 10.— P. e1004433.
4. Asselman V., Thienemann F., Pepper D.J. et al. Central nervous system disorders after starting antiretroviral therapy in South Africa // *AIDS.*— 2010.— Vol. 24.— P. 2871–2876.
5. Bahr N., Boulware D.R., Marais S. et al. Central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome // *Curr. Infect. Dis. ReP.* 2013.— Vol. 15 (6).— P. 583–593.
6. Barber D.L., Andrade B.B., McBerry C. et al. Role of IL-6 in Mycobacterium avium-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *J. Immunol.*— 2014.— Vol. 192.— P. 676–682. doi: 10.4049/jimmunol.1301004.
7. Bassett I.V., Wang B., Chetty S. et al. Intensive tuberculosis screening for HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in Durban, South Africa // *Clin. Infect. Dis.*— 2010.— Vol. 51.— P. 823–829.
8. Blackmore T.K., Manning L., Taylor W.J. et al. Therapeutic use of infliximab in tuberculosis to control severe paradoxical reaction of the brain and lymph nodes // *Clin. Infect. Dis.*— 2008.— Vol. 47.— P. e83–e85.
9. Blanc F.X., Sok T., Laureillard D. et al. CAMELIA (ANRS 1295—CIPRA KH001) Study Team Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis // *N. Eng. J. Med.*— 2011.— Vol. 365 (16).— P. 1471–1481.

10. Boelaert J.R., Goddeeris K.H., Vanopdenbosch L.J. et al. Relapsing meningitis caused by persistent cryptococcal antigens and immune reconstitution after the initiation of highly active antiretroviral therapy // *AIDS*.— 2004.— Vol. 18.— P. 1223–1224.
11. Brunel A.S., Reynes J., Tuailon E. et al. Thalidomide for steroid-dependent immune reconstitution inflammatory syndromes during AIDS // *AIDS*.— 2012.— Vol. 26 (16).— P. 2110–2112.
12. Boulware D.R., Meya D.B., Bergemann T.L. et al. Clinical features and serum biomarkers in HIV immune reconstitution inflammatory syndrome after cryptococcal meningitis: a prospective cohort study // *PLoS Med.*— 2010.— Vol. 7.— P. e1000384.
13. Chakrabarti L.A., Boucherie C., Bugault F. et al. Biomarkers of CD4+ T-cell activation as risk factors for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *AIDS*.— 2014.— Vol. 28.— P. 1593–1602.
14. Conradie E., Foulkes A.S., Ive P. et al. Natural killer cell activation distinguishes Mycobacterium tuberculosis-mediated immune reconstitution syndrome from chronic HIV and HIV/MTB coinfection // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*— 2011.— Vol. 58.— P. 309–318.
15. Crump J.A., Tyrer M.J., Lloyd-Owen S.J. et al. Miliary tuberculosis with paradoxical expansion of intracranial tuberculomas complicating human immunodeficiency virus infection in a patient receiving highly active antiretroviral therapy // *Clin. Infect. Dis.*— 1998.— Vol. 26.— P. 1008–1009.
16. Dautremet J., Pacanowski J., Girard P.M. et al. A new presentation of immune reconstitution inflammatory syndrome followed by a severe paradoxical reaction in an HIV-1 infected patient with tuberculous meningitis // *AIDS*.— 2007.— Vol. 21.— P. 381–382.
17. French M.A. Immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal // *Clin. Infect. Dis.*— 2009.— Vol. 48 (1).— P. 101–107. doi: 10.1086/595006.
18. French M.A., Price P., Stone S.F. Immune restoration disease after antiretroviral therapy // *AIDS*.— 2004.— Vol. 18 (12).— P. 1615–1627.
19. George V., Harrison L., Roach M. et al. Associations of plasma cytokine and microbial translocation biomarkers with immune reconstitution inflammatory syndrome // *J. Infect. Dis.*, 2017.— Vol. 216 (9).— P. 1159–1163. doi: 10.1093/infdis/jix460.
20. Goovaerts O., Jennes W., Massinga-Loembé M. et al. Antigen-specific interferon-gamma responses and innate cytokine balance in TB-IRIS // *PLoS One*.— 2014.— Vol. 9.— P. e113101.
21. Grant P.M., Komarow L., Lederman M.M. et al. Elevated interleukin 8 and T-helper 1 and T-helper 17 cytokine levels prior to antiretroviral therapy in participants who developed immune reconstitution inflammatory syndrome during ACTG A5164 // *J. Infect. Dis.*— 2012.— Vol. 206.— P. 1715–1723.
22. Haddow L.J., Colebunders R., Meintjes G. et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1 infected individuals: proposed clinical case definitions // *Lancet Infect. Dis.*— 2010.— Vol. 10.— P. 791–802.
23. Haddow L.J., Easterbrook P.J., Mosam A. et al. Defining immune reconstitution inflammatory syndrome: evaluation of expert opinion versus 2 case definitions in a South African cohort // *Clin. Infect. Dis.*— 2009.— Vol. 49 (9).— P. 1424–1432.
24. Hardwick C., White D., Morris E. et al. Montelukast in the treatment of HIV associated immune reconstitution disease // *Sex. Transm. Infect.*— 2006.— Vol. 82 (6).— P. 513–514.
25. Haridas V., Pean P., Jasenosky L.D. et al. TB-IRIS, T-cell activation, and remodeling of the T-cell compartment in highly immunosuppressed HIV-infected patients with TB // *AIDS*.— 2015.— Vol. 29.— P. 263–273.
26. Havlir D.V., Kendall M.A., Ive P. et al. AIDS Clinical Trials Group Study A5221 Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis // *N. Eng. J. Med.*— 2011.— Vol. 365 (16).— P. 1482–1491.
27. Lai R.P., Meintjes G., Wilkinson K.A. et al. HIV-tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome is characterized by Toll-like receptor and inflammasome signalling // *Nat. Commun.*— 2015.— Vol. 6.— P. 8451.
28. Lawn S.D., Kranzer K., Edwards D.J. et al. Tuberculosis during the first year of antiretroviral therapy in a South African cohort using an intensive pretreatment screening strategy // *AIDS*.— 2010.— Vol. 24.— P. 1323–1328.
29. Lawn S.D., Meintjes G. Pathogenesis and prevention of immune reconstitution disease during antiretroviral therapy // *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.*— 2011.— Vol. 9 (4).— P. 415–430.
30. Lee C.H., Lui C.C., Liu J.W. Immune reconstitution syndrome in a patient with AIDS with paradoxically deteriorating brain tuberculoma // *AIDS Patient. Care STDS*.— 2007.— Vol. 21.— P. 234–239.
31. Letang E., Almeida J.M., Miro J.M. et al. Predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome-associated with Kaposi sarcoma in Mozambique: a prospective study // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*— 2010.— Vol. 53.— P. 589–597. doi: 10.1097/QA.10b013e3181bc476f.
32. Letang E., Miró J.M., Nhampossa T. et al. Incidence and predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome in a rural area of Mozambique // *PLoS One*.— 2011.— Vol. 6 (2).— P. e16946.
33. Lortholary O., Fontanet A., Mémain N. et al. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France // *AIDS*.— 2005.— Vol. 19.— P. 1043–1049.
34. Luetkemeyer A.F., Kendall M.A., Nyirenda M. et al. Adult AIDS Clinical Trials Group A5221 Study Team Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in A5221 STRIDE: timing, severity, and implications for HIV-TB programs // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*— 2014.— Vol. 65 (4).— P. 423–428.
35. Marais S., Pepper D.J., Schutz C. et al. Presentation and outcome of tuberculous meningitis in a high HIV prevalence setting // *PLoS One*.— 2011.— Vol. 6.— P. e20077.
36. McCombe J.A., Auer R.N., Maingat F.G. et al. Neurologic immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV/AIDS: outcome and epidemiology // *Neurology*.— 2009.— Vol. 7 (29).— P. 835–841. doi: 10.1212/01.wnl.0000343854.80344.69.
37. McGee S., Hirschmann J. Use of corticosteroids in treating infectious diseases // *Arch. Intern. Med.*— 2008.— Vol. 168.— P. 1034–1046.
38. Manosuthi W., Kiertiburanakul S., Phoorisri T., Sungkanuparph S. Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy // *J. Infect.*— 2006.— Vol. 53.— P. 357–363.
39. Meintjes G., Rangaka M.X., Maartens G. et al. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance // *Clin. Infect. Dis.*— 2009.— Vol. 48 (5).— P. 667–676.
40. Meintjes G., Scriven J., Marais S. Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome // *Curr. HIV/AIDS Re.*— 2012.— Vol. 9.— P. 238–250.
41. Meintjes G., Wilkinson R.J., Morroni C. et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *AIDS*.— 2010.— Vol. 24.— P. 2381–2390.
42. Mok H.P., Hart E., Venkatesan P. Early development of immune reconstitution inflammatory syndrome related to Pneumocystis pneumonia after antiretroviral therapy // *Int. J. STD AIDS*.— 2014.— Vol. 25.— P. 373–377.
43. Müller M., Wandel S., Colebunders R. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.*— 2010.— Vol. 10.— P. 251–261.
44. Naidoo K., Yende-Zuma N., Padayatchi N. et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy initiation in patients with tuberculosis: findings from the SAPIt trial // *Ann. Intern. Med.*— 2012.— Vol. 157.— P. 313–324.
45. Orikiiriza J., Bakeera-Kitaka S., Musiime V. et al. The clinical pattern, prevalence, and factors associated with immune reconstitution inflammatory syndrome in Ugandan children // *AIDS*.— 2010.— Vol. 24.— P. 2009–2017.
46. Pean P., Nerrienet E., Madec Y. et al. Natural killer cell degranulation capacity predicts early onset of the immune reconstitution inflammatory syndrome [IRIS] in HIV-infected

- patients with tuberculosis // *Blood*.— 2012.— Vol. 119.— P. 3315–3320.
47. Pepper D.J., Marais S., Maartens G. et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series // *Clin. Infect. Dis.*— 2009.— Vol. 48.— P. e96–107.
  48. Ratnam I., Chiu C., Kandala N.B. et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort // *Clin. Infect. Dis.*— 2006.— Vol. 42.— P. 418–427.
  49. Ravimohan S., Tamuhla N., Steenhoff A.P. et al. Immunological profiling of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and non-immune reconstitution inflammatory syndrome death in HIV-infected adults with pulmonary tuberculosis starting antiretroviral therapy: a prospective observational cohort study // *Lancet Infect. Dis.*— 2015.— Vol. 15.— P. 429–438.
  50. Shelburne S.A., Visnegarwala F., Darcourt J. et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy // *AIDS*.— 2005.— Vol. 19.— P. 399–406.
  51. Tadokera R., Meintjes G., Skolimowska K.H. et al. accompanies HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome // *Eur. Respir. J.*— 2011.— Vol. 37 (5).— P. 1248–1259.
  52. Tan D.B., Yong Y.K., Tan H.Y. et al. Immunological profiles of immune restoration disease presenting as mycobacterial lymphadenitis and cryptococcal meningitis // *HIV Med.*— 2008.— Vol. 9.— P. 307–316.
  53. Tan H.Y., Yong Y.K., Andrade B.B. et al. Plasma interleukin-18 levels are a biomarker of innate immune responses that predict and characterize tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *AIDS*.— 2015.— Vol. 29.— P. 421–431.
  54. Thwaites G.E., Nguyen D.B., Nguyen H.D. et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults // *N. Engl. J. Med.*— 2004.— Vol. 351.— P. 1741–1751.
  55. Török M.E., Farrar J.J. When to start antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis // *N. Engl. J. Med.*— 2011.— Vol. 365 (16).— P. 1538–1540.
  56. Torok M.E., Kambugu A., Wright E. Immune reconstitution disease of the central nervous system // *Curr. Opin. HIV AIDS*.— 2008.— Vol. 3.— P. 438–445.
  57. Tran H.T., Van den Bergh R., Loembé M.M. et al. Modulation of the complement system in monocytes contributes to tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *AIDS*.— 2013.— Vol. 27.— P. 1725–1734.
  58. Tran H.T., Van den Bergh R., Vu T.N. et al. The role of monocytes in the development of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *Immunobiol.*— 2014.— Vol. 219.— P. 337–344.
  59. Tuon F.F., Mulatti G.C., Pinto W.P. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with disseminated mycobacterial infection in patients with AIDS // *AIDS Patient. Care STDS*.— 2007.— Vol. 21.— P. 527–532.
  60. Vidal J.E., Cimerman S., Schiavon Nogueira R. et al. Paradoxical reaction during treatment of tuberculous brain abscess in a patient with AIDS // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*.— 2003.— Vol. 45.— P. 177–178.
  61. Walker N.F., Scriven J., Meintjes G., Wilkinson R.J. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients // *HIV AIDS (Auckl.)*.— 2015.— Vol. 7.— P. 49–64. doi: 10.2147/HIV.S42328.

В.И. Петренко<sup>1</sup>, А.В. Стополянський<sup>1</sup>, Я.В. Бондаренко<sup>1</sup>, И.О. Галан<sup>1</sup>, В.В. Кравченко<sup>2</sup>,  
С.В. Карташова<sup>2</sup>, Л.В. Стополянская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

<sup>2</sup>КНП КОС «Киевский областной противотуберкулезный центр», Боярка

## Туберкулез-ассоциированный синдром восстановления иммунной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов: современное состояние проблемы

Туберкулез-ассоциированный синдром восстановления иммунитета (ТБ-СВИС) представляет собой усиленный воспалительный иммунный ответ на антигены *Mycobacterium tuberculosis*, вызванный восстановлением иммунной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов в течение 6 мес после назначения антиретровирусной терапии.

**Цель работы** — оценить частоту ТБ-СВИС у больных с туберкулезным менингитом и летальность, вызванную этим синдромом.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 60 случаев подтвержденного туберкулезного менингита у больных, которые лечились в противотуберкулезных учреждениях г. Киева и Киевской области в 2017–2019 гг. Изучалась медицинская документация больных: истории болезни и амбулаторные карты.

**Результаты и обсуждение.** Ко-инфекция ВИЧ-ТБ среди пациентов была подтверждена в 57 (95 %) случаях. У 21 больного (36,8 %; ДИ 24,7–50,0 %) с ко-инфекцией ВИЧ-ТБ установлена связь между назначением антиретровирусной терапии (АРТ) и развитием туберкулезного менингита. У 19 (90,5 %) из них имелись факторы риска на момент назначения АРТ. У 15 (71,4 %) больных были другие локализации туберкулеза, кроме туберкулеза центральной нервной системы (туберкулез легких, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, туберкулез периферических лимфатических узлов, туберкулез мочеполовой системы). Средний уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов на момент назначения АРТ составлял (61,6 ± 16,9) клеток/мкл (p ≤ 0,05). Во всех случаях назначались стандартные режимы антимикобактериальной терапии и АРТ. 9 больных (42,8 %) излечились. У 1 (4,7 %) больного развилась тяжелая инвалидизация: периферические тетрапарез и выраженная церебрастения. 11 пациентов умерли, летальность составляла — 52,4 % (ДИ 30,2–74,1 %).

**Выводы.** По нашим данным ТВ-СВИС является причиной туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных пациентов в 36,8 % случаев (ДИ 24,7–50,0 %). Туберкулезный менингит всегда усложняет прогноз при ТВ-СВИС, при этом показатель летальности составляет 52,4 % (ДИ 30,2–74,1 %).

**Ключевые слова:** туберкулез, ВИЧ-инфекция, синдром восстановления иммунной системы, антиретровирусная терапия.

V.I. Petrenko<sup>1</sup>, O.V. Stopolyanskiy<sup>1</sup>, Ya.V. Bondarenko<sup>1</sup>, I.O. Galan<sup>1</sup>, V.V. Kravchenko<sup>2</sup>,  
S.V. Kartashova<sup>2</sup>, L.V. Stopolyanska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Kyiv Regional Tuberculosis Center, Boyarka, Ukraine

## Tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome in patients infected with HIV: the current state of the problem

Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) is an enhanced inflammatory immune response to *Mycobacterium tuberculosis* antigens due to immune system recovery in HIV-infected patients within 6 months of antiretroviral therapy (ART).

**Objective** – to assess the incidence of TB-IRIS in patients with tuberculous meningitis. Evaluation of mortality caused by TB-IRIS.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of 60 cases of confirmed tuberculous meningitis in patients who were treated in anti-tuberculosis institutions in Kiev and Kiev region in 2017–2019 was carried out. The medical records of the patients were studied.

**Results and discussion.** Co-infection with HIV-TB among patients was confirmed in 57 (95 %) cases. In 21 patients (36.8 %; CI 24.7–50.0 %) with HIV-TB co-infection, a link was established between the appointment of ART and the development of tuberculous meningitis. 19 (90.5 %) of them had risk factors at the time of ART. Fifteen (71.4 %) patients had other localizations of tuberculosis besides tuberculosis of the central nervous system (pulmonary tuberculosis, tuberculosis of intrathoracic lymph nodes, tuberculosis of peripheral lymph nodes, tuberculosis of the genitourinary system). The mean CD4<sup>+</sup>-lymphocyte count before ART was (61.6 ± 16.9) cells/μL ( $p \leq 0.05$ ). All patients were prescribed standard antimycobacterial therapy and ART. 9 (42.8 %) patients were cured. One (4.7 %) developed severe disability: peripheral tetraparesis and severe cerebrosthenia. 11 patients died, mortality was 52.4 % (CI 30.2–74.1 %).

**Conclusions.** TB-IRIS is the cause of tuberculous meningitis in HIV-infected patients in 36.8 % of cases; (CI 24.7–50.0 %). Tuberculous meningitis always complicates the prognosis with TB-IRIS, while the mortality rate is 52.4 % (CI 30.2–74.1 %).

**Key words:** tuberculosis, HIV infection, immune reconstitution inflammatory syndrome, antiretroviral therapy.

---

### Контактна інформація:

Стополянський Олександр Вікторович, асист. кафедри фізіотрії та пульмонології НМУ імені О.О. Богомольця  
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13  
E-mail: stopolyanskiy@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 16 лютого 2021 р.