

Міністерство охорони здоров'я України

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**СТОПОЛЯНСЬКИЙ ОЛЕКСАНДР ВІКТОРОВИЧ**

УДК: 616.831-002.5-07-036:[612.017.1:616-008

**ДИСЕРТАЦІЯ**

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ  
ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ  
ТУБЕРКУЛЬОЗ-АСОЦІЙОВАНОМУ СИНДРОМІ ВІДНОВЛЕННЯ  
ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ

22 «Охорона здоров'я  
222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів має посилання на відповідне джерело.

Науковий керівник - Петренко Василь Іванович  
д.мед.н., професор

Київ – 2024

## Анотація

**Стополянський Олександр Вікторович.** Особливості діагностики та клінічного перебігу туберкульозу центральної нервової системи при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». Національний медичний університет імені О. О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України, Київ, 2024.

Дисертаційна робота присвячена вивченню особливостей клінічного перебігу та діагностики туберкульозу центральної нервової системи при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Матеріали дисертації є фрагментом науково-дослідної роботи Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця "Прогнозування розвитку захворюваності на туберкульоз в Україні у зв'язку з пандемією COVID-19", що фінансується МОЗ України (№ держреєстрації 0121U107800).

**Актуальність теми дослідження** зумовлена тим, що проблема синдрому відновлення імунної системи зокрема туберкульозу центральної нервової системи при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи мало вивчена в Україні. В умовах швидкого поширення ВІЛ інфекції в Україні зростає кількість хворих на ВІЛ яким показано призначення антиретровірусної терапії. Внаслідок переважно пізнього діагностування ВІЛ-інфекції в нашій країні антиретровірусна терапія призначається таким пацієнтам, які вже мають значний імунодефіцит і різні опортуністичні інфекції, насамперед туберкульоз.

**Мета дослідження** - вивчення особливостей клініки і діагностики та прогнозування розвитку синдрому відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів та прогнозування настання несприятливого наслідку

лікування/летального наслідку при синдромі відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, який проявляється туберкульозом центральної нервової системи.

**Методи дослідження:** клінічні, лабораторні, молекулярно-генетичні, бактеріологічні, імунологічні, морфологічні, статистичні.

**Об'єкти дослідження:** Хворі, які знаходились на лікуванні у протитуберкульозних закладах, їх медична документація: картки стаціонарних хворих, картки амбулаторних хворих, дані лабораторних та інструментальних досліджень.

Нами було проаналізовано більш, ніж 180 наукових публікацій, які були присвячені проблемам етіології, патогенезу, імунології, діагностики, лікування, профілактики та прогнозування туберкульозу центральної нервової системи при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, і сформований огляд літератури.

Сутність синдрому відновлення імунної системи полягає у виникненні, загостренні або рецидивуванні опортуністичних інфекцій зокрема і туберкульозу через певний час (3 місяці) після початку АРТ. СВІС характеризується переважно гострим перебігом, загальним і локальним запальним синдромом. Виділяють два типи СВІС – парадоксальний і демаскуючий. При парадоксальному СВІС спостерігається загострення симптомів існуючої опортуністичної інфекції, а при демаскуючому СВІС проявляється опортуністична інфекція, яка раніше не була діагностована. В силу свої клінічних особливостей перебігу окремо виділяють туберкульоз асоційований синдром відновлення імунної системи з ураженням ЦНС. Основні фактори ризику СВІС це виражена імуносупресія, поширені опортуністичні інфекції, наявні у пацієнта перед початком АРТ-терапії. Туберкульоз-асоційований СВІС – найбільш поширена форма СВІС і спостерігається у 9-25% хворих на туберкульоз після початку АРТ.

Летальність від усіх форм СВІС складає за різними даними 0-15%, але при туберкульозному ураженні ЦНС досягає 75%. Проблема туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи із ураженням центральної нервової системи дуже мало вивчена в Україні внаслідок відсутності чітких критеріїв його діагностики, лікування та попередження

Нами проведений ретроспективний аналіз випадків ураження ЦНС при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи серед пацієнтів протитуберкульозних закладів м. Києва і Київської області.

В результаті проведеної роботи нами поглиблені знання щодо особливостей клінічної картини туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС у ВІЛ інфікованих пацієнтів.

Впродовж 2017 – 2022 року у протитуберкульозних закладах Києва і Київської області нами був проведений аналіз медичної документації (карт стаціонарного хворого та амбулаторних карточок) 915 пацієнтів із конфекцією ВІЛ/ТБ з підозрою на СВІС із неврологічними проявами. У 112 пацієнтів туберкульозне ураження центральної нервової системи було пов'язано із синдромом імунної реконституції внаслідок нещодавнього призначення антиретровірусної терапії.

Як група порівняння були відібрані 120 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, у яких був діагностований туберкульоз ЦНС, не пов'язаний з початком прийому АРТ. СВІС у цих хворих був виключений.

І основна група, і група порівняння були однорідними за показниками статі, віку, соціального положення, місця мешкання, типу туберкульозного процесу.

Для аналізу отриманих даних використовувались методи математичного статистичного аналізу.

Для оцінки кількісних ознак у роботі наводяться значення середньої арифметичної та стандартна похибка середньої ознаки. У випадках, коли

розподіл значень досліджуваних параметрів, що порівнюються не відрізнявся від нормального – використовувалися параметричні критерії Стьюдента. У випадках, коли розподіл значень досліджуваних параметрів відрізнявся від нормального – використовувалися непараметричні критерії Манн-Уїтні. У випадку якісних ознак використовувалися критерій Хі-квадрат. При порівнянні більш ніж двох груп коли розподіл значень досліджуваних параметрів, не відрізнявся від нормального – використовувалися однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA або критерій Стьюдента з поправкою Бонфероні, коли розподіл значень досліджуваних параметрів відрізнявся від нормального – використовувався ранговий однофакторний критерій Крускала-Уоллеса

Для аналізу факторів ризику летального наслідку у хворих з туберкульозним ураженням нервової системи при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи (ТБ-СВІС) був використаний метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії. Була побудована багатофакторна модель прогнозування ризику летального наслідку при ЦНС-ТБ-СВІС.

Статистична обробка отриманих даних проводилась з використанням безплатного програмного забезпечення з пакету Med Stat та EZR (версія 1.36)

**Результати дослідження.** Встановлені наступні особливості клінічної картини туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС. Встановлено, що:

1. Середній термін появи СВІС з неврологічними проявами з моменту призначення АРТ складав 0,5 місяці ( 14 днів).

2. Встановлено, що туберкульоз центральної нервової системи при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи розвивався у ВІЛ інфікованих пацієнтів при початковому рівні CD4+ Т-лімфоцитів - 69 клітин/мкл та вірусному навантаженні 334121 РНК-копій/мкл

та при зростанні його під впливом антиретровірусної терапії у 4,4 рази до рівню у 302 клітин/мкл.

3. Встановлено, що пацієнтів із туберкульозом центральної нервової системи при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи достовірно частіше зустрічається туберкульозне ураження речовини мозку у вигляді туберкульозного енцефаліту і туберкульозом головного мозку.

4. Встановлено, що у ВІЛ-інфікованих хворих із діагностованим неврологічним ТБ-СВІС спостерігається вища частота генералізованого туберкульозу:  $48,2 \pm 4,7\%$  у порівнянні із хворими без СВІС :  $26,7 \pm 4,0\%$ .

5. У групі ВІЛ-інфікованих пацієнтів з встановленим діагнозом ЦНС- ТБ-СВІС процентний вміст нейтрофілів у лікворі становив  $41,1 \pm 4,5\%$  що суттєво вище , ніж у групі ВІЛ-інфікованих пацієнтів з туберкульозним ураженням ЦНС без встановленого діагнозу СВІС ( $21,6 \pm 4,5\%$ ).

6. Встановлений показник летальності у ВІЛ-інфікованих хворих із встановленим неврологічним ТБ-СВІС синдромом , який складає  $56,3 \pm 4,7\%$  впродовж одного року спостереження.

7. Встановлено, що ризик розвитку туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС пов'язаний з вихідними рівнем CD4+ лімфоцитів в 1 мкл крові та наявністю активного туберкульозу на момент призначення АРТ.

8. Встановлено, що ризик летального наслідку при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС пов'язаний з вихідними рівнем CD4+ лімфоцитів в 1 мкл крові та рівнем вірусного навантаження на початку лікування.

9. Встановлено, що ризик летального випадку вищий у пацієнтів з високим вихідним рівнем вірусного навантаження та з низьким рівнем CD4+ лімфоцитів в 1 мкл крові. За нашими даними, наявна резистентність до

антимікобактеріальних препаратів значимо не впливає на ризик летального випадку при ТБ-СВІС.

**Практична значимість отриманих результатів.** У дисертаційній роботі надані наступні практичні рекомендації:

1. З метою профілактики ЦНС-ТБ СВІС у ВІЛ-інфікованих хворих рекомендується розпочинати АРТ при рівні CD4+ Т-лімфоцитів в крові не нижчому ніж 100 клітин /мкл.

2. Не рекомендується призначати АРТ хворим із проявами активного туберкульозу будь-якої локалізації. В таких випадках ми рекомендуємо призначати цим хворим протитуберкульозну терапію на 2-4 тижні раніше до початку АРТ

3. Як важливі діагностичні ознаки ЦНС-ТБ СВІС ми рекомендуємо використовувати такі показники:

- 1) збільшення процентного вмісту нейтрофілів у лікворі вище, ніж 40%,
- 2) зростання субпопуляції CD4+ Т-лімфоцитів-хелперів під впливом АРТ у 4 рази і вище від вихідного рівня.
- 3) Високий рівень С-реактивного білку

**Публікації за темою дисертації.** За темою дисертації опубліковано 6 наукових робіт: 4 статті у наукових фахових виданнях (із них 3 у журналах, зареєстрованих у міжнародних наукометричних системах SCOPUS, Science Index, Google Scholar), 2 у вигляді тез доповідей на конференціях та в матеріалах з'їздів

**Ключові слова:** туберкульоз, ВІЛ, ЦНС, синдром відновлення імунної системи, антиретровірусна терапія.

## ABSTRACT

**Oleksandr Viktorovych Stopolyanskiy.** Features of diagnosis and clinical course of tuberculosis of the central nervous system in tuberculosis-associated Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" in the specialty 222 "Medicine". Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2024.

The dissertation is devoted to the study of the features of the clinical course and diagnosis of tuberculosis of the central nervous system in tuberculosis-associated Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. The materials of the dissertation are a fragment of the research work of the National Medical University named after O.O. Bogomolets "Forecasting the development of the incidence of tuberculosis in Ukraine in connection with the COVID-19 pandemic", financed by the Ministry of Health of Ukraine (state registration number 0121U107800).

**The relevance** of the research topic is due to the fact that the problem of Immune reconstitution inflammatory syndrome, in particular central nervous system tuberculosis in tuberculosis-associated immune system restoration syndrome, has been poorly studied in Ukraine. Due to the rapid spread of HIV infection in Ukraine, the number of HIV patients prescribed antiretroviral therapy is increasing. As a result of mostly late diagnosis of HIV infection in our country, antiretroviral therapy is prescribed to such patients who already have a significant immunodeficiency and various opportunistic infections, primarily tuberculosis.

**The purpose of the study** is to study the clinical and diagnostic features and predict the development of Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients and predict the occurrence of an adverse effect of treatment/lethal



in the case of immune system recovery syndrome in HIV-infected patients, which is manifested by central nervous system tuberculosis.

**Research methods:** clinical, laboratory, molecular genetic, bacteriological, immunological, morphological, statistical.

**Research objects:** Patients who were treated in anti-tuberculosis institutions, their medical documentation: cards of inpatients, cards of outpatients, data of laboratory and instrumental studies.

We analyzed more than 180 scientific publications, which were devoted to the problems of etiology, pathogenesis, immunology, diagnosis, treatment, prevention and prognosis of tuberculosis of the central nervous system in tuberculosis-associated Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients, and formed a literature review.

The essence of the Immune reconstitution inflammatory syndrome is the emergence, exacerbation or recurrence of opportunistic infections, particularly tuberculosis, after a certain time (3 months) after the start of ART. IRIS is mainly characterized by an acute course, general and local inflammatory syndrome. There are two types of SVIS - paradoxical and unmasking. Paradoxical IRIS is an exacerbation of the symptoms of an existing opportunistic infection, and unmasking IRIS is an opportunistic infection that was not previously diagnosed. Due to the clinical features of the course, tuberculosis associated Immune reconstitution inflammatory syndrome with damage to the central nervous system is separately distinguished. The main risk factors for IRIS are pronounced immunosuppression, common opportunistic infections present in the patient before starting ART therapy. Tuberculosis-associated IRIS is the most common form of IRIS and is observed in 9-25% of TB patients after initiation of ART. According to various data, the mortality rate from all forms of IRIS is 0-15%, but it reaches 75% in the case of tuberculous lesions of the central nervous system. The problem of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome with damage to the

central nervous system is very little studied in Ukraine due to the lack of clear criteria for its diagnosis, treatment and prevention

We have conducted a retrospective analysis of cases of CNS lesions in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome among patients of anti-tuberculosis institutions in Kyiv and Kyiv region.

As a result of the work carried out, we deepened our knowledge about the features of the clinical picture of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome with tuberculous damage to the CNS in HIV-infected patients.

From 2017 to 2022, in anti-tuberculosis institutions of Kyiv and Kyiv region, we conducted an analysis of medical documentation (cards of inpatients and outpatient cards) of 915 patients with HIV/TB infection with suspected IRIS with neurological manifestations. In 112 patients, tuberculous lesions of the central nervous system were associated with immune reconstitution inflammatory syndrome due to recent antiretroviral therapy.

As a comparison group, 120 HIV-infected patients who were diagnosed with central nervous system tuberculosis unrelated to the initiation of ART were selected. IRIS in these patients was excluded.

Both the main group and the comparison group were homogeneous indicators of gender, age, social status, place of residence, type of tuberculosis process.

**Methods of mathematical statistical analysis** were used to analyze the obtained data.

To evaluate the quantitative characteristics, the arithmetic mean and standard error of the mean characteristic are given in the paper. In cases where the distribution of the values of the compared parameters did not differ from the normal one, Student's parametric criteria were used. In cases where the distribution of the values of the studied parameters differed from the normal one, non-parametric Mann-Whitney tests were used. In the case of qualitative features, the Chi-square test was used. When comparing more than two groups when the distribution of the values of

the studied parameters did not differ from normal - one-way analysis of variance ANOVA or Student's test with Bonferroni correction was used, when the distribution of the values of the studied parameters differed from the normal - the Kruskal-Wallis rank univariate test was used

The method of building and analyzing logistic regression models was used to analyze the risk factors of a fatal outcome in patients with tuberculous lesions of the nervous system in tuberculosis-associated immune system recovery syndrome (TB-IRIS). A multivariate model for predicting the risk of fatal outcome from neurological TB-IRIS was constructed.

Statistical processing of the obtained data was carried out using free software from the Med Stat and EZR packages (version 1.36)

**Research results.** The following features of the clinical picture of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome with tuberculous damage to the central nervous system were established. It is established that:

1. The average duration of the appearance of IRIS with neurological manifestations since the appointment of ART was 0.5 months (14 days).

2. It was established that tuberculosis of the central nervous system with tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome developed in HIV-infected patients with an initial level of CD4+ T-lymphocytes - 69 cells/ $\mu$ l and a viral load of 334121 RNA copies/ $\mu$ l and when it increased under the influence of antiretroviral therapy 4.4 times to the level of 302 cells/ $\mu$ l.

3. It has been established that patients with tuberculosis of the central nervous system with tuberculosis-associated immune system restoration syndrome have significantly more tuberculous lesions of the brain substance in the form of tuberculous encephalitis and cerebral tuberculosis.

4. It was established that in HIV-infected patients with diagnosed neurological TB-IRIS, a higher frequency of generalized tuberculosis is observed:  $48.2 \pm 4.7\%$  compared to patients without IRIS:  $26.7 \pm 4.0\%$ .

5. In the group of HIV-infected patients with a diagnosis of CNS-TB-IRIS, the percentage of neutrophils in the cerebrospinal fluid was  $41.1\pm 4.5\%$ , which is significantly higher than in the group of HIV-infected patients with tuberculosis lesions of the CNS without a diagnosis of IRIS ( $21.6\pm 4.5\%$ ).

6. The established mortality rate in HIV-infected patients with established neurological TB- IRIS syndrome is  $56.3\pm 4.7\%$  during one year of observation.

7. It was established that the risk of development of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome with tuberculous damage to the CNS is associated with the initial level of CD4+ lymphocytes in 1  $\mu\text{l}$  of blood and the presence of active tuberculosis at the time of ART appointment.

8. It has been established that the risk of a fatal outcome in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome with tuberculosis damage to the CNS is associated with the initial level of CD4+ lymphocytes in 1  $\mu\text{l}$  of blood and the level of viral load at the beginning of treatment.

9. It was established that the risk of a fatal case is higher in patients with a high initial level of viral load and with a low level of CD4+ lymphocytes in 1  $\mu\text{l}$  of blood. According to our data, existing resistance to antimycobacterial drugs does not significantly affect the risk of a fatal case in TB- IRIS.

**Practical significance** of the obtained results. The following practical recommendations are provided in the dissertation:

1. In order to prevent CNS-TB, it is recommended to start ART in HIV-infected patients when the level of CD4+ T-lymphocytes in the blood is not lower than 100 cells/ $\mu\text{l}$ .

2. It is not recommended to prescribe ART to patients with manifestations of active tuberculosis of any localization. In such cases, we recommend prescribing antituberculosis therapy for such patients 2-4 weeks earlier before starting ART

3. We recommend using the following indicators as important diagnostic signs of CNS-TB IRIS:

1) an increase in the percentage of neutrophils in the cerebrospinal fluid above 40%,

2) growth of the subpopulation of CD4+ T-helper lymphocytes under the influence of ART by 4 times and above the initial level.

3) High level of C-reactive protein

Publications on the topic of the dissertation. 6 scientific works were published on the topic of the dissertation: 4 articles in specialized scientific publications (3 of them in journals registered in the international scientometric systems SCOPUS, Science Index, Google Scholar), 2 in the form of abstracts of reports at conferences and in the materials of congresses

Key words: tuberculosis, HIV, CNS, Immune reconstitution inflammatory syndrome, antiretroviral therapy.

## ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА

*Наукові праці, у яких опубліковані основні результати дисертації*

1. van der Werf MJ, Chechulin Y, Yegorova OB, Marcinuk T, Stopolyanskiy A, Voloschuk V, et al. Health care seeking behaviour for tuberculosis symptoms in Kiev City, Ukraine. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* 2006. 10(4): p. 390-395. (Здобувач приймав участь у обстеженні і лікуванні хворих, роботі з медичною документацією, спільно зі співавторами підготував статтю до друку)
2. В.І. Петренко, О.В. Панасюк, Г.В. Радиш, С.М. Антоняк, О.Б. Голуб, Л.І. Гетьман, А.С. Євдокимов, Л.А. Коломійчук, Я.В. Лопатіна, Л.С. Ничипоренко, Т.В. Супруненко, О.В. Стополянський. Залишкові зміни після вилікування мультирезистентного туберкульозу і туберкульозу із розширеною резистентністю у ВІЛ-позитивних осіб.// *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція*. - № 4. - (39) - 2019. - С 15 – 23. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2019-4-15> (Здобувач приймав участь у обстеженні і лікуванні хворих, роботі з медичною документацією, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформульовано спільно зі співавторами, підготував статтю до друку спільно зі співавторами)
3. Петренко В.І., Бондаренко Я.В., Галан І.О., Кравченко В.В., Карташова С.В., Стополянська Л.В. Туберкульозний менінгіт, як прояв туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. *Клінічна та профілактична медицина* 2021 г. – № 1 (15). – С. 100. (Здобувач приймав участь у обстеженні і лікуванні хворих, роботі з медичною документацією, виконав аналіз та статистично опрацював результати, сформулював висновки, підготував статтю до друку)
4. Stopolyansky O.V. Petrenko V.I., Prediction of adverse effects of TB meningitis treatment in HIV-infected patients with IRIS *Матеріали міжнародної конференції “The current state of development of world science: characteristics and features”* 4June, 2021, Lisbon, Portuguese Republic, vol 2, p 119 (Здобувач приймав участь

- у обстеженні і лікуванні хворих, роботі з медичною документацією, виконав аналіз та статистично опрацював результати, сформулював висновки, підготував статтю до друку)
5. Петренко В.І., Стополянський О.В., Бондаренко Я.В., Галан І.О., Кравченко В.В., Карташова С.В., Стополянська Л.В. Туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів: сучасний стан проблеми // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2021. – № 1 (44). – С. 87-94. DOI: <https://doi.org/10.30978/TB2021-1-87>. (Здобувач приймав участь у обстеженні і лікуванні хворих, роботі з медичною документацією, виконав аналіз та статистично опрацював результати, сформулював висновки, підготував статтю до друку)
  6. Petrenko V.I., Stopolyansky O.V., Bondarenko Ya.V., Galan I.O., Potaychuk V.I., Kravchenko V.V, Kartashova S.V., Stopolyanska L.V. Risk factors for lethal outcome in tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome with tuberculous lesions of the central nervous system // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2021. – № 2 (45). – С. 15-19. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2021-2-15> (Здобувач приймав участь у обстеженні і лікуванні хворих, роботі з медичною документацією, виконав аналіз та статистично опрацював результати, сформулював висновки, підготував статтю до друку)
  7. Stopolyansky O.V. Predicting the Risk of Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (TB-IRIS) in HIV-Infected Patients with CNS Tuberculosis Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2023. – № 3 (54). – С. 50-53. DOI: <https://doi.org/10.30978/TB-2023-3-50> (Здобувач приймав участь у обстеженні і лікуванні хворих, роботі з медичною документацією, виконав аналіз та статистично опрацював результати, сформулював висновки, підготував статтю до друку)

## ЗМІСТ

<b>АНОТАЦІЯ.....</b>	<b>2</b>
<b>ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....</b>	<b>18</b>
<b>ВСТУП.....</b>	<b>20</b>
<b>РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....</b>	<b>27</b>
1.1. Особливості клінічного перебігу, діагностики, лікування туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи.....	27
1.2. Парадоксальний туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи.....	30
1.3. Демаскуючий туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи .....	43
1.4 Неврологічний туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи .....	47
<b>РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....</b>	<b>54</b>
2.1. Характеристика груп обстежених пацієнтів та методи дослідження, які застосовувались.....	54
2.2 Статистичний аналіз результатів досліджень.....	64
<b>РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗ-АСОЦІЙОВАНОМУ СИНДРОМІ ВІДНОВЛЕННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ.....</b>	<b>66</b>
3.1 Особливості клінічного перебігу туберкульозу центральної нервової системи, як прояву туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.....	66



3.2 Особливості лабораторних показників при туберкульозі центральної нервової системи, як прояву туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.....	78
<b>РОЗДІЛ 4 ПРОГНОЗУВАННЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗ-АСОЦІЙОВАНОГО СИНДРОМУ ВІДНОВЛЕННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ З ТУБЕРКУЛЬОЗНИМ УРАЖЕННЯМ ЦНС.....</b>	<b>89</b>
4.1 Прогнозування ризику розвитку туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.....	89
4.2 Фактори ризику летального наслідку при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС.....	95
<b>АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....</b>	<b>102</b>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>105</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</b>	<b>107</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>108</b>

**ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АлТ – аланін амінотрансфераза

АМБП – антимікобактеріальні препарати

АМБТ – антимікобактеріальна терапія

АсТ - аспартатамінотрансфераза

АРТ - антиретровірусна терапія

AUC – area under curve – площа під кривою

ВДТБ - вперше діагностований туберкульоз

ВГЛВ - внутрішньогрудні лімфатичні вузли

ВІЛ - вірус імунодефіциту людини

ДІ - довірчий інтервал

ІФ - інтенсивна фаза

КНП – комунальне неприбуткове підприємство

КОР – Київська Обласна Рада

КСБ - кислотостійкі бактерії

КТ - комп'ютерна томографія

LAM-тест – ліпоарабіноманановий тест

ЛТБІ – латентна туберкульозна інфекція

МБТ - мікобактерії туберкульозу

Me - медіана

МКІ – міжквартильний інтервал

МЛС ТБ – туберкульоз із множинною лікарською стійкістю

МРТ – магнітно-резонансна томографія

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ПТП - протитуберкульозні препарати

ПФ - підтримуюча фаза

РНК – рибонуклеїнова кислота

СВІС - синдром відновлення імунної системи

СМР – спинномозкова рідина, ліквор

СНІД - синдром набутого імунодефіциту

СРБ – С-реактивний білок

ТБ - туберкульоз

ТБ-СВІС – туберкульоз асоційований синдром відновлення імунної системи

ТВГЛВ – туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів

ТМО – територіальне медичне об'єднання

ТМЧ - тест медикаментозної чутливості

УЗД – ультразвукове дослідження

ЦНС - центральна нервова система

ЦНС-ТБ-СВІС - туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС

ЧМН - черепно-мозкові нерви

ШЛС ТБ - туберкульоз із широкою лікарською стійкістю

ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів

## ВСТУП

Боротьба із захворюванням на туберкульоз і ко-інфекцію ТБ/ВІЛ в Україні є одною з пріоритетних завдань і напрямів державної політики у сфері охорони здоров'я. Ко-інфекція ТБ/ВІЛ є надзвичайно актуальною медичною і соціальною проблемою. Щорічно кількість хворих на ВІЛ-інфекцію продовжує зростати у всіх країнах світу [1], в тому числі і в Україні. В умовах швидкого поширення ВІЛ інфекції в Україні зростає кількість хворих на ВІЛ яким показано призначення АРТ. Внаслідок переважно пізнього діагностування ВІЛ-інфекції в нашій країні АРТ терапія призначається таким пацієнтам, які вже мають значний імунодефіцит і різні опортуністичні інфекції, насамперед туберкульоз.

Синдром відновлення імунної системи (СВІС) відомий науці з 1996 р., коли була описана лихоманка і лімфаденопатія у пацієнта з мікобактеріозом після призначення монотерапії зідовудином [6]. Сутність синдрому відновлення імунної системи полягає у виникненні, загостренні або рецидивуванні опортуністичних інфекцій у тому числі і туберкульозу через певний час після початку АРТ. СВІС характеризується переважно гострим перебігом, загальним і локальним запальним синдромом. Виділяють два типи СВІС – парадоксальний і демаскуючий. При парадоксальному СВІС спостерігається загострення симптомів існуючої опортуністичної інфекції, а при демаскуючому СВІС проявляється опортуністична інфекція, яка раніше не була діагностована. Основні фактори ризику СВІС це виражена імуносупресія, поширені опортуністичні інфекції, наявні у пацієнта перед початком АРТ-терапії.

Туберкульоз-асоційований СВІС – найбільш поширена форма СВІС і спостерігається у 9-25% хворих на туберкульоз після початку АРТ [132]. Летальність від усіх форм СВІС складає за різними даними 0-15% [132], але при туберкульозному ураженні ЦНС досягає 75% [138]. Проблема туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи (ТБ-СВІС)

із ураженням центральної нервової системи дуже мало вивчена в Україні внаслідок відсутності чітких критеріїв його діагностики, лікування та попередження

### **Актуальність роботи**

Проблема синдрому відновлення імунної системи зокрема туберкульозу центральної нервової системи при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи мало вивчена в Україні. Недостатньо вивчена епідеміологія ТБ-СВІС і ЦНС-ТБ-СВІС, Невідома частка випадків з ТБ-ураженням ЦНС серед усіх випадків ТБ-СВІС. Немає чітких критеріїв діагностики ТБ-СВІС, зокрема ТБ ЦНС. Не розроблені методи профілактики ТБ-СВІС. Не розроблена лікувальна тактика ТБ-СВІС, зокрема при туберкульозі центральної нервової системи. Чітко не визначені предиктори і фактори ризику розвитку ТБ-СВІС, зокрема ЦНС-ТБ-СВІС В нашій роботі вперше вивчені клінічні особливості ЦНС-ТБ-СВІС, досліджені основні епідеміологічні показники туберкульозу центральної нервової системи при туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи такі, як захворюваність, поширеність, смертність, летальність, частота випадків з ТБ-ураженням ЦНС серед усіх випадків ТБ-СВІС ефективність сучасних методів лабораторної діагностики, у діагностиці туберкульозного ураження ЦНС при туберкульоз-асоційованому СВІС. Встановлені основні фактори ризику летального наслідку від ЦНС-ТБ-СВІС. Встановлені основні фактори ризику розвитку ураження ЦНС при туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що надасть можливість удосконалити підходи до профілактики та своєчасної діагностики цієї патології

**Зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами, планами, темами.** Матеріали дисертації є фрагментом науково-дослідної роботи Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця "Прогнозування

розвитку захворюваності на туберкульоз в Україні у зв'язку з пандемією COVID-19", що фінансується МОЗ України (№ держреєстрації 0121U107800).

**Мета дослідження:** Встановити особливості клінічного перебігу та підвищити ефективність діагностики туберкульозу центральної нервової системи, як прояву туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

**Задачі дослідження:**

- 1) Провести ретроспективний аналіз випадків ураження ЦНС при туберкульоз-асоційованому синдрому відновлення імунної системи серед пацієнтів протитуберкульозних закладів м. Києва і Київської області.
- 2) Вивчити особливості клінічної картини при туберкульозному ураженні ЦНС внаслідок туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи.
- 3) Дослідити значення сучасних методів лабораторної діагностики (молекулярно-генетичних, бактеріологічних, імунологічних, дослідження СМР), рентген-радіологічних методів (МРТ, КТ) у виявленні туберкульозного ураження ЦНС при туберкульоз-асоційованому СВІС.
- 4) Визначити фактори ризику розвитку туберкульозного ураження ЦНС при туберкульоз-асоційованому СВІС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.
- 5) Визначити фактори ризику летального наслідку при туберкульоз-асоційованому СВІС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

**Об'єкт дослідження:** ВІЛ-інфіковані хворі з синдромом відновлення імунної системи із туберкульозним ураженням ЦНС, медична документація: картки стаціонарних хворих, картки амбулаторних хворих.

**Предмет дослідження:** Особливості клінічної картини і клінічного перебігу туберкульозу центральної нервової системи при туберкульоз-

асоційованому синдрому відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Особливості лабораторних показників крові, ліквору у пацієнтів з туберкульозом центральної нервової системи при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи. Прогнозування виникнення і особливості прогнозування несприятливого наслідку при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи з неврологічними проявами у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

**Методи дослідження:** клінічні, лабораторні, молекулярно-генетичні, бактеріологічні, імунологічні, морфологічні, статистичні.

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Вперше в Україні вивчені дані щодо клінічної картини туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи (ТБ-СВІС) з туберкульозним ураженням ЦНС у ВІЛ інфікованих пацієнтів. Встановлені такі особливості: 1) Встановлено, що середній термін появи СВІС з неврологічними проявами з моменту призначення АРТ складав 0,5 місяці (медіана – 14 днів); 2) встановлено, що ЦНС-ТБ-СВІС розвивався у ВІЛ інфікованих пацієнтів при початковому перед призначенням АРТ рівні CD4+ Т-лімфоцитів - 69 (МКІ 37-105)клітин/мкл та вірусному навантаженні 334121 РНК-копій/мкл та при зростанні його під впливом антиретровірусної терапії у 4,4 рази до рівню у 302 (МКІ 158-461) клітин/мкл. 3) Встановлено, що пацієнтів із ЦНС-ТБ-СВІС достовірно частіше зустрічається туберкульозне ураження речовини мозку у вигляді туберкульозного енцефаліту і туберкульом головного мозку. 4) Спостерігається вища частота генералізованого туберкульозу в групі ВІЛ-інфікованих хворих із встановленим неврологічним ТБ-СВІС синдромом:  $48,2 \pm 4,7\%$  у порівнянні із хворими без СВІС :  $26,7 \pm 4,0$ .

Встановлений показник летальності у ВІЛ-інфікованих хворих із встановленим неврологічним ТБ-СВІС синдромом, який складає  $56,3 \pm 4,7\%$  впродовж одного року спостереження.

Встановлено, що ризик розвитку туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС пов'язаний ( $p < 0.05$ ) з вихідним рівнем CD4+ лімфоцитів в 1 мкл крові та наявністю активного туберкульозу на момент призначення АРТ.

Встановлено, що ризик летального випадку при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС пов'язаний ( $p < 0.05$ ) з вихідним рівнем CD4+ лімфоцитів в 1 мкл крові та рівнем вірусного навантаження на початку лікування. Встановлено, що ризик летального випадку вищий у пацієнтів з високим вихідним рівнем вірусного навантаження та з низьким рівнем CD4+ лімфоцитів в 1 мкл крові. За нашими даними, наявна резистентність до антимікобактеріальних препаратів значимо не впливає на ризик летального випадку при ТБ-СВІС.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Отримані нові наукові дані дозволили покращити прогнозування, діагностику і лікування пацієнтів із туберкульоз-асоційованим синдромом відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС. У дисертаційній роботі надані наступні практичні рекомендації: 1. З метою профілактики ЦНС-ТБ СВІС у ВІЛ-інфікованих хворих рекомендується розпочинати АРТ при рівні CD4+ Т-лімфоцитів в крові не нижчому ніж 100 клітин /мкл. Не рекомендується призначати АРТ хворим із проявами активного туберкульозу будь-якої локалізації. В таких випадках ми рекомендуємо призначати таким хворим протитуберкульозну терапію на 2-4 тижні раніше до початку АРТ 2. Як важливі діагностичні ознаки ЦНС-ТБ СВІС ми рекомендуємо використовувати такі показники: 1) збільшення процентного



вмісту нейтрофілів у лікворі вище, ніж 40%, 2) зростання субпопуляції CD4+ Т-лімфоцитів-хелперів під впливом АРТ у 4 рази і вище від вихідного рівня, 3) високий вміст С-реактивного білку.

### **Впровадження результатів дисертаційної роботи у медичну практику.**

Результати роботи були впроваджені в лікувально-діагностичний процес протитуберкульозних закладів: КНП КОР «Київський обласний фтизіопульмонологічний центр» м. Боярка; ТМО «Фтизіатрія», м. Київ.

Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

### **Особистий внесок здобувача.**

Дисертанту належить ідея дослідження, особисто обстежені та проліковані значна частка хворих, які увійшли до роботи, самостійно виконано аналіз медичних карт стаціонарних хворих. За консультацією наукового керівника обґрунтовані та сплановані напрямки наукового дослідження, сформульовані мета і завдання роботи, проведено узагальнення результатів дослідження у вигляді статей та дисертаційної роботи. Дисертантом самостійно проаналізовані отримані результати і проведено вивчення особливостей діагностики, клінічного перебігу, ефективності лікування на різних етапах, обґрунтовано та визначено оптимальний термін початку протитуберкульозної терапії, антиретровірусної терапії пацієнтів із туберкульоз-асоційованим синдромом відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС. Усі наукові положення, що виносяться на захист, висновки і практичні рекомендації сформульовані при консультативній допомозі наукового керівника – завідувача кафедри фтизіатрії і пульмонології НМУ імені О.О. Богомольця професора В.І.

Петренка. Математична модель розроблена сумісно з науковим керівником – завідувачем кафедри фтизіатрії і пульмонології НМУ імені О.О. Богомольця професора В.І. Петренка.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації висвітлені і обговорені на засіданнях кафедри фтизіатрії і пульмонології НМУ імені О.О. Богомольця (м. Київ, 2021 – 2024 р.р.), та на міжнародній конференції “The current state of development of world science: characteristics and features” 4June, 2021, Lisbon, Portuguese Republic

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 7 наукових робіт: 4 статей у наукових фахових виданнях (із них 2 у журналах, зареєстрованих у міжнародних наукометричних системах SCOPUS, Science Index, Google Scholar), 2 у вигляді тез доповідей на конференціях та в матеріалах з’їздів.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертацію викладено на 134 сторінках, ілюстровано 4 рисунками, містить 19 таблиць. Складається зі вступу, 4-х розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список використаних джерел налічує 186 джерел, з яких 6 викладено кирилицею, 180– латиницею.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### **1.1 Особливості діагностики, клінічної картини, клінічного перебігу туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи**

Туберкульоз є однією з найбільш смертоносних інфекцій в Україні і світі. У 2018 році у світі було зареєстровано майже 10 мільйонів нових випадків і 1,5 мільйони померло від цієї хвороби [1]. Тягар туберкульозу найвищий у країнах із високим рівнем поширеності ВІЛ-інфекції.

Туберкульозна інфекція призводить до посилення реплікації вірусу ВІЛ в організмі людини, а ВІЛ сприяє прогресуванню туберкульозу внаслідок розвитку імунодефіциту [2]. Пацієнти із ВІЛ-інфекцією у 19 разів більш сприйнятливі до туберкульозу, на них припадає 17% усіх смертей від туберкульозу в усьому світі [1]. Туберкульоз є причиною кожної третьої смерті від СНІДу, що робить його головним фактором смертності людей, які живуть з ВІЛ [1].

Застосування антиретровірусної терапії (АРТ) в умовах високої поширеності туберкульозу та ВІЛ-інфекції відіграло важливу роль у боротьбі з цими двома епідеміями. Доступність АРТ знизила ризик розвитку туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб на 58–80% [3]. Саме завдяки зростанню доступності АРТ вдалося знизити смертність від туберкульозу серед ВІЛ-позитивних осіб на 60% у порівняно зі смертністю у 27% у 2000 році [1]. Однак дуже значимим ускладненням ко-інфекції туберкульозу та ВІЛ при призначенні АРТ є туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи (ТБ-СВІС). Цей синдром був вперше виявлений у 1996 р. через декілька років після винайдення і початку широкого впровадження у клінічну практику антиретровірусної терапії. ТБ-СВІС характеризується наростанням

важких запальних симптомів туберкульозу, які виникають внаслідок швидкого відновлення імунної системи після початку АРТ.

ТБ-СВІС слід відрізнити від парадоксальної реакції (реакція Яриша-Герксгеймера) на початку курсу антимікобактеріальної терапії, коли спостерігається короткочасне погіршення і прогресування симптомів туберкульозу, що не пов'язане з швидким відновлення імунітету, викликаного АРТ [4,5].

Поділ ТБ-СВІС на 2 діагностичні категорії (парадоксальний і демаскуючий ТБ-СВІС) здійснюється в залежності від послідовності початку АМБТ (протитуберкульозної терапії) та АРТ (антиретровірусної терапії), а також локалізації ТБ на початку АРТ. Парадоксальний ТБ-СВІС діагностується, коли легеневий або позалегеневий туберкульоз загострюється після початку АРТ у пацієнта, який раніше позитивно відповідав на АМБТ. Асоційований з АРТ туберкульоз – це будь-який туберкульоз, діагностований після початку АРТ, у той час як демаскуючий ТБ-СВІС є підкатегорією, де туберкульоз проявляється виразною запальною реакцією.

Останнім часом додана ще одна діагностична категорія СВІС , а саме – туберкульоз асоційований синдром відновлення імунної системи з ураженням центральної нервової системи - ЦНС-ТБ-СВІС на основі її унікальних патологічних і терапевтичних особливостей.

Парадоксальний ТБ-СВІС — це поява проявів ТБ-СВІС протягом трьох місяців після початку АРТ у пацієнтів, у яких туберкульоз був діагностований до початку АРТ і які позитивно відповідали на протитуберкульозне лікування. Прояви парадоксального ТБ-СВІС включають збільшення лімфатичних вузлів, утворення холодних абсцесів, негативну рентгенологічну динаміку, загострення плевриту, полісерозиту або прогресування симптомів туберкульозу щонайменше у двох локалізаціях [4] .

Демаскуючий ТБ-СВІС – це стан, коли активний туберкульоз, діагностований після початку АРТ у пацієнтів, у яких раніше туберкульоз не був діагностований і які не отримували протитуберкульозне лікування.

Демаскуючий ТБ-СВІС виникає протягом трьох місяців після початку АРТ і проявляється вираженими запальними симптомами. Важливо те, що в випадку демаскуючого ТБ-СВІС, туберкульоз не був діагностований і не лікувався до початку АРТ [4].

Визначення парадоксального ТБ-СВІС чітко сформульовано, добре відомо та широко використовується науковцями, але визначення демаскуючого ТБ-СВІС залишається тимчасовим через нечітке детермінування необхідних для встановлення діагнозу симптомів і тому термін «туберкульоз, пов'язаний з АРТ» використовувався для визначення демаскуючого ТБ-СВІС. а також туберкульоз без СВІС, діагностований після початку АРТ [4].

Корисною для клінічної практики є класифікація кожної форми ТБ-СВІС за популяцією пацієнтів із ризиком її розвитку після початку АРТ. Парадоксальний ТБ-СВІС спостерігається у пацієнтів з активною туберкульозною інфекцією, які отримують протитуберкульозне лікування, а демаскуючий ТБ-СВІС спостерігається у пацієнтів з прихованим або субклінічним туберкульозом, який не був діагностований до початку АРТ. ЦНС-ТБ-СВІС спостерігається у пацієнтів з туберкульозом центральної нервової системи і, хоча формально відноситься до однієї з попередніх категорій, клінічно та патоморфологічно є унікальним явищем з різними імунологічними характеристиками та різними принципами лікування.

## 1.2. Парадоксальний туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи (ТБ-СВІС)

Парадоксальний ТБ-СВІС є найбільш вивченою формою ТБ-асоційованого СВІС, який зустрічається приблизно у 18% пацієнтів з коінфекцією ТБ та ВІЛ, хоча окремі дослідження вказували на зустрічаємість ТБ-СВІС від 4% до 54% [10]. Ця частота може бути дещо нижчою у дитячий популяції, яка становить приблизно 7% [11].

Питання діагностики туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи вивчене недостатньо. Єдиного діагностичного тесту на ТБ СВІС не існує; Діагноз ґрунтується насамперед на визначенні послідовного зв'язку між початком протитуберкульозної терапії (АМБТ), початком АРТ та клініко лабораторним погіршенням.

Абсолютних критеріїв діагнозу СВІС на даний момент не існує, але у є рекомендації користуватися шкалами, розробленими Френчем (French, 2004) і Робертсоном (Robertson, 2006)[6]:

*Діагностичні критерії Френча [6]:*

Великі критерії:

А. Атиповий розвиток опортуністичних захворювань (в тому числі туберкульозу) та пухлин у пацієнтів після призначення ефективної (імунологічно і вірусологічно) антиретровірусної терапії, який проявляється:

-локальним захворюванням;

-надлишковою запальною реакцією;

-атиповою запальною реакцією в уражених органах і тканинах;

-прогресуванням органної дисфункції і погіршенням перебігу захворювань, які існували раніше і ефективно піддавались етіотропному лікуванню (спостерігалась позитивна динаміка) до початку АРТ.

В. Значне зниження вірусного навантаження більш, 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 фоні

АРТ, що продовжується

Діагноз СВІС за критеріями Френча встановлюється при 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 вірусного навантаження (РНК ВІЛ) більш, ніж у 10 разів від вихідного рівня (до призначення АРТ).

Допоміжні критерії:

- підвищення вмісту CD4+ лімфоцитів більш, ніж на 25 клітин у мкл крові від вихідного рівня;
- гістологічне підтвержене гранулематозне запалення або нетипово-надлишкова запальна реакція у тканинах.

Ураження легень і лімфатичних вузлів є найбільш частими ознаками ТБ-СВІС, про які повідомляється у багатьох дослідженнях: в 5,6%–88,5% і 30%–100% випадків відповідно [10,13,14,15,16]. Термін появи симптомів ТБ-СВІС коливалася від 19 до 87 днів [10]. Підвищення рівня С-реактивного білка (СРБ) у плазмі крові є лабораторною ознакою, яка в багатьох випадках підтверджує діагноз ТБ-СВІС [17,18]. Прогресування рентгенологічних симптомів туберкульозу легень часто свідчить про СВІС, навіть якщо немає симптомів клінічного погіршення. Це може бути прогресування міліарного туберкульозу, збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів і поява або прогресування

ексудативного плевриту. У науковій роботі [19]. показано, що у 45% хворих на туберкульоз легень рентгенологічні ознаки прогресування туберкульозу появились у проміжку від одного до п'яти тижнів після початку АРТ і зникли протягом двох тижнів-трьох місяців [19].

Рентгенологічні методи такі , як КТ і МРТ, можуть допомогти в діагностиці позалегенового ТБ СВІС, [20], КТ і МРТ головного мозку рекомендують використовувати для діагностики ЦНС-ТБ-СВІС [21,22]. УЗД черевної порожнини корисне для діагностики інтраабдомінального ТБ-СВІС [21].

Лабораторні ознаки відновлення імунітету, які кількісно визначаються стрімким збільшенням CD4 в крові після початку АРТ достовірно підтверджують діагноз СВІС. Доведено, що при ТБ-СВІС спостерігається 0,6–5,6-кратне збільшення кількості Т-клітин CD4 порівняно з 0,2–1,0-кратним збільшенням у пацієнтів без СВІС [23]. Однак у деяких поодиноких випадках, навпаки, може спостерігатися зниження абсолютної кількості Т-клітин CD4 під час діагностики СВІС, що пояснюється пригніченням кісткового мозку внаслідок супресивного впливу туберкульозу та протитуберкульозної терапії на імунну систему[20,24].

ТБ-СВІС не має патогномонічних симптомів, його прояви неспецифічні. ТБ-СВІС проявляється запальною реакцією і лімфаденопатією, і тому дуже важливо проводити диференційну діагностику і виключати стани, які імітують СВІС, такі, як побічні реакції на протитуберкульозну терапію та АРТ, неефективність лікування викликане резистентністю, або іншими причинами, супутні інфекції або злоякісні пухлини, які можуть імітувати симптоми СВІС [4].

Дуже важливо враховувати токсичність та взаємодію лікарських засобів у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ-ТБ, оскільки численні побічні ефекти АМБТ частіше спостерігаються у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [25]. Прояви ТБ СВІС з



ураженням внутрішньочеревних лімфатичних вузлів необхідно диференціювати з побічною дією АМБТ на шлунково-кишковий тракт [26]. Неефективність лікування і лікарська стійкість до АРТ і АМБТ може призвести до клінічного погіршення, що може симулювати ТБ-СВІС [27]. Хворим на конфекцію туберкульоз та ВІЛ притаманна погана прихильність до лікування [28], тому дуже важливо ретельно вивчати перепони на шляху пацієнта до отримання АМБТ. МЛС ТБ є зростаючою проблемою в багатьох країнах з високим тягарем ВІЛ і туберкульозу, хоча багато досліджень свідчать про те, що він не є більш частим у людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ) [29]. Діагностика лікарської стійкості найкраще здійснюється за допомогою культурального методу дослідження, але молекулярно-генетична діагностика, така як Gene Xpert MTB/RIF Ultra, забезпечує більш своєчасну діагностику лікарської стійкості до АМБТ[30,31] хоча вона не настільки точна і може пропускати випадки резистентності[32].

Обстеження на супутню неспецифічну інфекційну етіологію повинно включати посів крові, але в інших випадках можна керуватися будь-якими локалізуючими ознаками [4]; наприклад, погіршення симптомів збоку дихальної системи повинно викликати підозру на пневмоцистну пневмонію [33] або саркому Капоші з локалізацією у легенях. Треба враховувати що в ендемічних регіонах, особливо в Латинській Америці де поширений ВІЛ-асоційований гістоплазмоз, який часто неправильно діагностують як туберкульоз[34]. Ендемічні неопортуністичні інфекції, такі як малярія, можуть виникнути під час лікування туберкульозу, і також можуть симулювати ТБ-СВІС [35]. ВІЛ-інфіковані пацієнти з пізньою стадією захворювання мають високий ризик розвитку неходжкінської лімфоми, раку шийки матки та саркоми Капоші, які можуть проявлятися лімфаденопатією, що імітує ТБ-СВІС [36]. Біопсія з проведенням гістопатологічного дослідження уражених лімфатичних вузлів або інших тканин може легко відрізнити злоякісні пухлини від гранульом при ТБ-СВІС [19].

Патогенез туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи. ТБ-СВІС є результатом несбалансованої та нерегульованої запальної відповіді на туберкульоз, на антигени МБТ, спричиненої швидким відновленням імунної системи. Імунологія коінфекції ВІЛ-ТБ була детально розглянута в наступних публікаціях: [2,50,51,52]. Мікобактерії туберкульозу розмножуються в альвеолярних макрофагах, вони виявляються рецепторами розпізнавання, це викликає вивільнення цитокінів і залучення інших фагоцитуючих клітин, що в результаті призводить до формування специфічних гранульом [2].

У більшості людей без імунодефіциту клітинний імунітет контролює проліферацію мікобактерій, і тому туберкульоз переходить в латентну стадію, тобто в латентну туберкульозну інфекцію (ЛТБІ). Однак ВІЛ-інфекція призводить до глибокого виснаження та порушення регуляції CD4 Т-лімфоцитів, які складають основу клітинно-опосередкованого протитуберкульозного імунітету, а також до порушення фагоцитозу в макрофагах (фагоцитоз стає незавершеним), тому імунна система вже не може контролювати туберкульозну інфекцію [2].

Специфічні для туберкульозу CD4 Т-клітини особливо сильно пригнічені через підвищену експресію хемокінового рецептора клітинної поверхні CCR5 (СС хемокіновий рецептор 5) [53], тоді як розпізнавання антигену [54] і продукція цитокінів [55] порушуються і в інших CD4 Т-клітинах. Крім того, вважається, що ВІЛ пригнічує вивільнення індукованого туберкульозом фактору некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ), який запускає апоптоз макрофагів і сприяє контролю за туберкульозом [56]. Передача сигналу Toll-подібного рецептора, який бере участь у розпізнаванні туберкульозу, також пригнічується при ВІЛ-інфекції [57]. У зв'язку із вищезазначеними порушеннями системи CD4 Т-лімфоцитів і макрофагів на пізній стадії ВІЛ-інфекції підвищується ймовірність значної генералізації туберкульозної інфекції [58].

При парадоксальному ТБ-СВІС початок АРТ призводить до відновлення багатьох напрямків імунної відповіді на антигени мікобактерій туберкульозу, проте деякі з цих напрямків залишаються ще пригніченими, що призводить до непропорційності і несбалансованості імунної відповіді в цілому. Наприклад, кількість Т-лімфоцитів CD4 може збільшуватися, але співвідношення клітин пам'яті та наївних клітин залишається незбалансованим [59]. Це призводить до патологічної диспропорційної запальної реакції проти мікобактерій туберкульозу, які вже є нежиттєздатними або дуже пригніченими в результаті протитуберкульозної терапії.

Була проведена масштабна наукова робота [60] з метою вивчення запальної відповіді на мікобактерії при ТБ-СВІС. У той час як експериментальні моделі, які проводились на тваринах були важливими для розуміння імунології та патогенезу туберкульозу [60], моделі для вивчення ТБ-СВІС були обмежені тим, що ВІЛ-інфекцією неможливо інфікувати лабораторних тварин, які не відносяться до роду приматів. Інша наукова робота показала багатообіцяючу модель СВІС у мишей із використанням мишачої *Mycobacterium avium* [61,62], а останні дослідження, у яких розроблені мишачі моделі коінфекції ВІЛ-ТБ можуть бути адаптовані для вивчення ТБ-СВІС [63].

Таким чином, сучасні дослідження ТБ-СВІС базувалися на дослідженнях матеріалу і лабораторних аналізів отриманих від людини, включаючи вимірювання цитокінів у плазмі, аналіз транскриптомів та *in vitro* стимуляцію мононуклеарних клітин периферичної крові, і широко підтримувала центральну роль синергічної взаємодії вродженого та набутого імунітету шляхом самопідсилення відповідей нерегульованих CD4 Т-клітин і макрофагів у неконтрольованому запаленні при ТБ-СВІС.

ТБ-СВІС характеризується значним вивільненням інтерферону- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) та пов'язаних з ним цитокінів мікобактеріально-специфічними Т-клітинами

CD4, кількість яких збільшується та підвищується їх активність після призначення АРТ [16,64,65,66]. АРТ також стимулює збільшення цитокінів, пов'язаних із Т-клітинами CD4 типу Th1, таких як інтерлейкін (IL)-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , IL-18, фактор некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ) і розчинний рецептор IL-2 (sCD25) [65,67,68,69,70]. Інше дослідження вказує на антиген-специфічну дисрегуляцію при ТБ-СВІС. Воно встановило, що підвищена відповідь на антигени мікобактерій туберкульозу супроводжується зниженням відповіді на не-туберкульозні антигени [66]. Проте в інших дослідженнях ставиться під сумнів, чи пояснює ця підвищена відповідь Th1 розвиток СВІС, оскільки у пацієнтів, у яких не діагностували СВІС, також спостерігалось збільшення Т-клітин Th1 (хоча й менше, ніж у пацієнтів зі СВІС) [16]. Спотворений підгруповий баланс також сприяє СВІС, зі збільшенням CD4 Т-клітин ефекторної пам'яті [72,73] і зменшенням CD4 Т-клітин центральної пам'яті [73] у пацієнтів з ТБ-СВІС.

З'являється все більше доказів того, що вроджений імунний компонент СВІС зосереджується на аномальній активації та сигналізації макрофагів і моноцитів. Нещодавно проведене дослідження показало що передача сигналів макрофагами була початковим посиленням процесом після початку АРТ [68]. Різні маркери активації моноцитів (розчинний CD14, розчинний CD163, розчинний тканинний фактор) підвищуються на початку СВІС, а незбалансована популяція моноцитів є характерною для СВІС та близьких паралельних маркерів запалення [74]. Гістопатологія вказує на те, що макрофаги є первинною запальною клітиною в деяких випадках ТБ-СВІС [75].

Численні дослідження повідомляють про відмінності в експресії рецепторів розпізнавання паттернів, які починають запальний каскад [76], включаючи передачу сигналів (TLR) подібних рецепторів [68,77], і активацію інфламмасоми [68,78]. Передача сигналів TLR посилюється при ТБ-СВІС [68], із збільшенням експресії TLR2 на моноцитах, а також мієлоїдних дендритних клітинах, паралельно з продукцією цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-12p40) [77].

Інгібування адаптера TLR2 (первинна відповідь мієлоїдної диференціації 88 або MyD 88) зменшувало секрецію цих цитокінів у пацієнтів із СВІС [68]. Особи зі СВІС також продемонстрували підвищену транскрипцію та секрецію багатьох елементів активації інфламасоми (запусковий рецептор, експресований на мієлоїдних клітинах-1 (TREM-1), IL-1, каспаза-1 та -5), і виявили, що секреція IL-1 залежала від активації запалення [68].

Дослідження також виявили збільшення IL-18, цитокіну запалення, у ТБ-СВІС [79,80]. Підвищена експресія пов'язаних з комплементом генів, включаючи ген C5, у макрофагах і моноцитах свідчить про роль системи комплементу у вродженій імунній відповіді СВІС [68,76,81].

Враховуючи подальші ефекти підвищеної активації Th1-клітин і макрофагів на виробництво IFN- $\gamma$  і TNF- $\alpha$  відповідно, цілком імовірно, що ці системи разом викликають виражену цитокінову відповідь, характерну для ТБ-СВІС. IL-6, цитокін, відповідальний за ініціацію системного запалення, є одним із найбільш доведених біомаркерів ТБ-СВІС [14,64,68,69,70,82], поряд з білком гострої фази – С-реактивним білком [14,18,83]. СВІС також асоціюється з підвищенням ряду інших цитокінів, які ще більше сприяють надзвичайно вираженій запальній реакції при СВІС [64,68,69,70,80,84]. Показано, що лікування кортикостероїдами знижує рівень IL-6 і TNF- $\alpha$ , що обумовлює їх ефективність у лікуванні ТБ-СВІС [69].

Хемотаксис нейтрофілів обумовлений запальним середовищем, особливо продуктом активації інфламасоми IL-1, що викликає інфільтрацію тканин нейтрофілами в місці запалення ТБ-СВІС [85]. ТБ-СВІС асоціюється з посиленою регуляцією транскриптів генів активації нейтрофілів (S100 кальційзв'язувальний білок A9 (S100 A9), піриновий домен сімейства NLR, що містить 12 (NLRP12), циклооксигеназу 1 (COX-1) та IL-10) і підвищену рівні нейтрофілів, еластази та пептидів нейтрофілів людини в крові [85]. Інші дослідження також виявили надмірну експресію S100 A8 і A9 [86], у тому

числі при туберкульозному менінгіті при ЦНС-ТБ-СВІС [87], де нейтрофіли є особливо важливими [78,87]. Матричні металопротеїнази (ММР), ендопептидази, які беруть участь у відновленні та ремоделюванні тканин, також підвищуються при ТБ-ІРИС, зокрема ММР 1, 3, 7, 8, 9 і 10 [87,88,89,90]. Два з цих досліджень виявили докази того, що секреція ММР була керована нейтрофілами [87,89], причому підвищений оборот позалегеневого позаклітинного матриксу (ефект активації ММР) також був пов'язаний з СВІС, надаючи можливе пояснення їх ролі в запальній відповіді. ММР-7 знизився після кортикостероїдів [88].

Чотири чіткі лінії лімфоцитів з цитотоксичним потенціалом були досліджені в ТБ-СВІС. Були неоднозначні результати щодо Т-клітин CD8, з доказами зниження клітинної сигналізації у пацієнтів із СВІС [66], зниження активації до АРТ, але не на початку СВІС [91], підвищеної експресії рецепторів клітинної поверхні, лігандів подібних рецепторів клітин-ефекторів-кілерів. g1 (KLRG1) і білок програмованої клітинної смерті апоптозу 1 (PD-1) [92]; дослідження також виявило підвищений рівень Т-клітин CD8 як фактор ризику для ТБ-СВІС, із розширенням двох субпопуляцій на початку СВІС [93].  $\gamma\delta$  Т-клітини є ще однією окремою популяцією Т-клітин, яка виявилася більш активованою в ТБ-СВІС [72,94], хоча їх точну роль ще належить повністю з'ясувати. У ТБ-СВІС спостерігається підвищення регуляції перфорину та гран зиму-В, компонентів цитотоксичних гранул незмінних природних Т-клітин-кілерів (iNKT), унікальної популяції Т-клітин, яка, як вважають, поєднує адаптивні та вроджені імунні відповіді [95]. Нещодавне дослідження Walker et al. за допомогою проточної цитометрії виявили підвищену частоту клітин iNKT у ТБ-СВІС із ознаками нещодавньої дегрануляції, але нестачу імунорегуляторної підгрупи клітин iNKT [96]. Інші дослідження виявили підвищену активацію природних клітин-кілерів НК [83] і підвищену здатність до дегрануляції [97] у пацієнтів з ТБ-ІРИС.

Гуморальний імунітет, не відіграє значної ролі у запальній відповіді TB-IRIS [98,99], аналогічно Th2-реакція, як правило, відсутня у запальній відповіді TB-IRIS [65].

Разом ці дослідження підтверджують модель TB-СВІС, згідно з якою ранні зміни після початку АРТ у вродженій імунній сигналізації в макрофагах і нерегульоване відновлення Т-клітин CD4 призводять до гіперцитокінемії з системним і місцевим запаленням. Нейтрофіли і цитотоксичні лімфоцити є важливими медіаторами запалення і пошкодження тканин. Ці та триваючі дослідження імунних медіаторів TB-СВІС надають численні можливості для вибору майбутніх терапевтичних засобів і прогностичних алгоритмів, які можуть справді вплинути на клінічні результати для цих пацієнтів.

Лікування туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи залишається недостатньо розробленим. Докази щодо лікування TB-СВІС обмежені. Кортикостероїди вважаються терапією першої лінії (застосовується преднізолон 1,5 мг/кг/день зі зниженою дозою протягом чотирьох тижнів) [10,100,101,102,103]. Тривалість прийому преднізолону доводиться продовжити внаслідок рецидиву симптомів після припинення лікування кортикостероїдами. Багато дослідників не рекомендують продовжувати лікування понад чотири-шість місяців [101,102,103,104]. Доказова база для застосування кортикостероїдів для лікування СВІС надана дослідженням, проведеним в ПАР, у якому рандомізували пацієнтів із помірним та важким TB-СВІС у дві групи, для отримання преднізолону (дозування, як зазначено вище) або плацебо [100]. Це дослідження виявило, що суб'єкти, які отримували преднізон, зменшили тривалість перебування в стаціонарі у них швидше зникали симптоми СВІС, маркери запалення та покращувалась якість життя [100].

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) використовувалися для симптоматичного лікування легкого або непоширеного TB-СВІС

[10,102,104,105,106,107]. Імуномодулятори, такі як талідомід, інгібітори TNF- $\alpha$ , блокатори IL-6, монтелукаст і пентоксифілін, використовувалися для лікування рефрактерного до стандартного лікування ТБ-СВІС кортикостероїдами, але поки що немає адекватних доказів, для того щоб рекомендувати будь-який із них для широкого застосування [101,102,104,105,106,108,109,110].

Медичні маніпуляції, включаючи пункцію з аспірацією лімфатичних вузлів, перикардіоцентез, парацентез і торакоцентез, повинні застосовуватись для полегшення симптомів або лікування ускладнень [101,104,106,107,108]. ТБ-СВІС не є показанням для продовження АМБТ якщо хворі отримали всі дози ПТП. Винятком є пацієнти з абсцесами або туберкульозами, які зберігаються, незважаючи на шість місяців лікування туберкульозу, у яких підозрюється триваюча активна інфекція [101]. Важливо, що АРТ слід продовжувати, за винятком випадків, коли діагностується ЦНС-ТБ-СВІС, і виникає ситуація що загрожує життю (по життєвим показанням) [10,101].

Фактори ризику туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи достовірно не визначені. Кількісна оцінка ризику розвитку СВІС дозволяє спрямувати профілактику на тих пацієнтів, хто має найбільший ризик. Більшість опублікованих досліджень вказують на те, що люди з дисемінованим туберкульозом мають найвищий ризик розвитку парадоксального ТБ-СВІС [13,23,119] разом із тими, хто має пізні стадії захворювання ВІЛ [10]. Низький рівень CD4, високе вірусне навантаження та дисемінований туберкульоз часто збігаються, і тому при проведенні багатofакторному аналізі неможливо встановити, який з цих факторів є більш пріоритетним [10]. Проте важливість показника кількості CD4, як фактору ризику підтверджується численними дослідженнями [23,38,120,121]. Кілька досліджень також підтверджують вірусне навантаження як фактор ризику розвитку ТБ-СВІС [13,38,39,122].



В умовах обмежених ресурсів тести на антиген сечі на глікопротеїн клітинної стінки мікобактерії туберкульозу ліпоарабіноманнан (LAM) можуть допомогти у визначенні ризику ТБ-СВІС, оскільки виявлення антигену LAM пов'язане як з низьким числом CD4, так і з дисемінованим туберкульозом [123]. Дослідження, проведені у Південній Африці і в Уганді, показали зв'язок між позитивним результатом LAM перед АРТ та подальшим розвитком ТБ-СВІС, хоча немає достатньо доказів того, що цей фактор ефективніше прогнозує ТБ-СВІС, ніж кількість CD4 [39,89].

Незважаючи на численні проведені дослідження, жоден біомаркер ще не підтверджений як досовірний пре диктор ТБ-СВІС, для використання у клінічній практиці. Найбільш багатообіцяючими були дослідження, у яких для прогнозування ризику поєднували декілька маркерів запалення таких, як СРБ, ІЛ-18 та ІЛ-6 [14,17,80,81,90,124]. Нещодавнє дослідження визначило комплекс з восьми біомаркерів, який можна вважати достовірним пре диктором СВІС. Цей комплекс включав компоненти метаболізму арахідонової кислоти, лінолевої кислоти та гліцерофосфоліпідів, які могли б відрізнити ТБ-СВІС від інших станів симулюючих СВІС з чутливістю 92% і специфічністю 100% [125].

Два невеликих дослідження також припустили генетичну схильність до розвитку СВІС, з поліморфізмом генів ІЛ-6, ІЛ-18, TNF- $\alpha$ , рецептора вітаміну D, пов'язаних із природною резистентністю [126,127]. Ще одне дослідження [128] проведене на 88 пацієнтах з коінфекцією ТБ/ВІЛ показало підвищений ризик ТБ-СВІС у осіб зі специфічними гаплотипами HLA та поліморфізмом гена рецепторів NK-клітин [128].

Профілактика туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи розроблена недостатньо. Пацієнтам хворим на ТБ і кількістю CD4 менше ніж 100 клітин/мкл рекомендується преднізолон протягом чотирьох тижнів на основі одного великого клінічного дослідження для

профілактики ТБ-СВІС [101,130]. У даному дослідженні [131] перед призначенням АРТ пацієнтів ділили на 2 групи: на тих, що приймали плацебо і хто приймав преднізолон (40 мг протягом двох тижнів, а потім 20 мг протягом двох тижнів) і виявили 30% зниження захворюваності на ТБ-СВІС у осіб із кількістю CD4 менше 100 клітин/мкл які приймали преднізолон [131]. Антиретровірусний препарат Маравірок, був запропонований для профілактики СВІС, але не показав свою ефективність у плацебо-контрольованому дослідженні [131].

У пацієнтів з туберкульозом, у яких згодом або одночасно було діагностовано ВІЛ, час початку АРТ є ключовим фактором ризику розвитку та тяжкості ризику ТБ-СВІС, оскільки СВІС пов'язана з антигенним навантаженням під час відновлення імунітету та кількістю клітин CD4 [105,132]. Метааналіз показує більш ніж удвічі підвищений ризик ТБ-СВІС та семиразове збільшення летальності, пов'язаної з ТБ-СВІС, із раннім початком АРТ (після 1–4-х тижнів лікування ПТП) [133,134]. Проте зниження ризику розвитку СВІС при відстроченій АРТ необхідно збалансувати з підвищеним ризиком опортуністичних інфекцій і смертності у пацієнтів із значно зниженою кількістю клітин CD4. У вищезазначених метааналізах рання АРТ знизила смертність, незважаючи на збільшення випадків СВІС [134]. У підгруповому аналізі ефект був більшим у тих, у кого CD4 < 50 клітин/мкл, але не було виявлено різниці в тих, у кого CD4 > 50 клітин/мкл. [134]. Виходячи з цього, було рекомендовано розпочинати АРТ протягом 2–4 тижнів у осіб із кількістю CD4 < 50 клітин/мкл і відкласти АРТ до 8–12 тижнів у пацієнтів із кількістю CD4 > 50 клітин/мкл [135].

Дані щодо прогнозу при ТБ-СВІС досить суперечливі. Смертність при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи за різними даними складає від 0 до 38% [38,39,40,41,42,43,44,45,46]. Без стандартного лікування глюкокортикоїдами ТБ-СВІС незалежно асоціювався з 48-тижневою смертністю у 6,1 % випадків.[ 47 ].

### 1.3. Демаскуючий ТБ-СВІС

Демаскуючий ТБ-СВІС стає все частіше визнаним ускладненням на початку АРТ у пацієнтів із субклінічною або прихованою туберкульозною інфекцією. Багато епідеміологічних досліджень показують, що туберкульоз при демаскуючому СВІС найчастіше діагностується в перші три місяці після початку АРТ [150,151,152,153,154]. Демаскуючий ТБ-СВІС спостерігається у 1–4% серед усіх пацієнтів, які розпочинають АРТ [41,151,155,156], при цьому у 23–37% хворих, які захворіли на туберкульоз після призначення АРТ, СВІС класифікується як демаскуючий [151,157]. Однак відсутність доведеного специфічного біомаркера для діагностики ТБ-СВІС ускладнює остаточне диференціювання демаскуючого ТБ від ТБ без СВІС, який проявляється після початку АРТ.

Патогенез та імунологія демаскуючого ТБ-СВІС не повністю вивчений, але вважається, що його імунопатогенез подібний до імунопатогенезу при парадоксальному ТБ-СВІС [2]. Субклінічний та прихований туберкульоз є поширеним у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які не отримують АРТ [158,159], що свідчить про те, що ослаблена імунна відповідь призводить до приховування і стирання симптомів туберкульозу, які важко відрізнити від симптомів прогресуючої ВІЛ. Якщо АРТ розпочати в той час, коли ТБ залишається невиявленим, може виникнути демаскуючий ТБ-СВІС, оскільки пацієнти з імунітетом, який відновлюється завдяки АРТ розвивають перебільшену та дисрегульовану відповідь на ТБ, яка без попереднього АМБТ має більшу ймовірність більшої генералізації, ніж при парадоксальному ТБ-СВІС [154].

Біопсія місця проведення туберкулінових шкірних тестів у хворих на ТБ-СВІС показує, що ці дисрегульовані імунні відповіді на ТБ зберігаються навіть після відновлення кількості CD4 і характеризуються ослабленими концентраціями ІЛ-10 та іншими ознаками, пов'язаними з Th2 та нейтрофільними відповідями [160]. Інші імунологічні дослідження демаскуючого ТБ-СВІС продемонстрували важливість ланки вродженого імунітету, таких як НК-клітини, і баланс між Т-клітинами пам'яті та

ефекторними Т-клітинами пам'яті перед початком СВІС [83,161]. Для порівняння, туберкульоз, не пов'язаний з АРТ, пов'язаний з СВІС, буде результатом розвитку первинного туберкульозу після початку АРТ (без Т-клітин пам'яті на МБТ не може бути швидкої імунної відповіді) [154], або більш виміреної імунної відповіді на реактивованій туберкульоз, можливо, внаслідок меншого бацилярного навантаження або менш глибокої імуносупресії на початку АРТ. Потрібні подальші дослідження, пов'язані з імунологічними відмінностями між демаскуючим СВІС та туберкульозом, пов'язаним з АРТ, щоб уможливити клінічну кореляцію та більш точний діагноз.

Клінічна картина та лікування. Виявлення демаскуючого ТБ-СВІС подібне до діагностики парадоксальної форми СВІС, хоча при демаскуючому СВІС дисемінований ТБ є більш поширеним [151,155,157]. Деякі дослідження описують прояви, що характеризуються втратою ваги, лімфаденопатією, менінгізмом, важкою пневмонією та туберкульозними холодними абсцесами [151,155,157]. Повідомлялося про початок демаскуючого ТБ-СВІС через 4 дні після початку АРТ [157], в іншому дослідженні повідомляється про появу симптомів СВІС в середньому через 12 днів після початку АРТ [41]. Діагностика демаскуючого ТБ-СВІС може бути більш складною, ніж діагностика парадоксального ТБ-СВІС, оскільки динаміка розвитку симптомів часто не така чітка. Туберкульозний менінгіт, загальний прояв асоційованого з АРТ туберкульозу [155,157], зазвичай визначається як, важкий позалегеневий прояв, але ступінь запалення може бути різним при тубменінгіті [162].

Ще більше ускладнює діагностику той факт, що численні опортуністичні інфекції також можуть бути виявлені в одного пацієнта; наприклад, у дослідженні проведеному в Уганді було зареєстровано декілька випадків виявлення ТБ-менінгіту, як прояв ТБ-СВІС із супутнім криптококовим менінгітом [163].

Стратегії лікування демаскуючого ТБ-СВІС недостатньо чітко визначені або не обґрунтовані доказами. У той час як раніше проведені дослідження рекомендували припинення АРТ у важких випадках демаскуючого СВІС [157], новіші рекомендації рекомендували продовження АРТ [164]. Застосування кортикостероїдів при демаскуючому ТБ-СВІС недостатньо вивчено, але кортикостероїди рекомендують використовувати для контролю серйозних запальних проявів СВІС [157]. Прогноз виявлення ТБ-СВІС важко оцінити, оскільки більшість досліджень включали відносно невелику кількість проаналізованих випадків ТБ-СВІС із різним ступенем тяжкості. Одне дослідження, у яке увійшла достатня кількість спостережень встановило показник летальності на рівні 16% і 20% [41,150], тоді як інші дослідження виявили нижчу летальність, пов'язану з демаскуючим ТБ-СВІС [151,157].

Фактори ризику та профілактика демаскуючого ТБ-СВІС. Ретельний збір анамнезу, фізикальне обстеження та рентгенографія грудної клітки на початку АРТ є важливими для своєчасного виявлення демаскуючого ТБ-СВІС [154,165]. Фактори ризику демаскуючого ТБ-СВІС включають низьку вихідну перед призначенням АРТ кількість CD4 та високе вірусне навантаження, як і у парадоксального ТБ-СВІС [157,166]. Ознаки субклінічного туберкульозу, такі як анемія, значна втрата ваги та високий С-реактивний білок є прогностичними ознаками розвитку демаскуючого ТБ-СВІС, а лімфаденопатія ВГЛВ на рентгенівському знімку грудної клітки надає дев'ятикратне підвищення ризику розвитку демаскуючого ТБ-СВІС [41,151]. Ті пацієнти з підозрою на туберкульоз, у яких АМБТ не розпочата, знаходяться в групі особливого ризику [166]. Крім того, туберкулінові шкірні проби та аналізи вивільнення гамма-інтерферону часто негативні у випадках тяжкої імуносупресії, тому є ненадійними для діагностики латентного туберкульозу, що має суттєве значення для початку лікування до початку АРТ [167,168].

Для виявлення тих пацієнтів із позалегеновим туберкульозом, яких інакше можна було б пропустити, було розроблено скринінгові аналізи на місці надання медичної допомоги. Аналіз сечі на LAM став привабливим

варіантом діагностики дисемінованого туберкульозу у людей з ВІЛ завдяки простоті його використання у ВІЛ-інфікованих для швидкого скринінгу [123]. У той час як чутливість його є низькою у пацієнтів з високим імунітетом, вона покращується у пацієнтів із серйозним імуносупресивним станом, які мають найбільший ризик ТБ-СВІС становили 17% серед пацієнтів із CD4 > 100 клітин/мкл проти 54% серед тих, у кого CD4 < 100 клітин/мкл [169]. ВООЗ рекомендує амбулаторне тестування на LAM всіх пацієнтів з ВІЛ, у яких кількість CD4 менше 100 клітин/мкл, незалежно від симптомів [170]. Хоча було показано, що LAM-тестування покращує ефективність діагностики туберкульозу [171], незрозуміло, чи може воно виявити випадки, у яких ще немає підозри на туберкульоз, і невеликі дослідження показали, що воно не здатне передбачити ані демаскувальний, ані парадоксальний ТБ-СВІС [121,172].

Новий удосконалений аналіз LAM має підвищену чутливість і, таким чином, може дозволити запобігти демаскуючому ТБ-СВІС [123]. Дослідження як сечі, так і мокротиння за допомогою GeneXpert MTB/RIF Ultra також може покращити виявлення ТБ у ЛЖВ і надати результати досить швидко, щоб призначити АМБТ під час початку АРТ [173,174,175], що потенційно дозволяє запобігти демаскуючому ТБ-СВІС [158].

Профілактичне лікування (хіміопрофілактика) із застосуванням протитуберкульозних препаратів пацієнтів, які починають АРТ, широко застосовується, враховуючи рекомендації ВООЗ щодо комбінованої профілактики триметоприм-сульфаметоксазолом та ізоніазидом/піридоксином [176]. Хоча профілактичне лікування призначено для лікування латентної туберкульозної інфекції та, таким чином, для запобігання ендегенної реактивації ТБ у людей із пізньою стадією ВІЛ [177], дані нещодавніх випробувань також свідчать про можливість запобігання виявленню ТБ-СВІС. У одному дослідженні, проведеному в Африці на південь від Сахари показало зниження летальності від ТБ-СВІС у тих пацієнтів, хто приймав посилену профілактику (воно включало постійний прийом

триметоприм-сульфаметоксазолу (бісептолу) плюс 12 тижнів прийому ізоніазиду-піридоксину, 12 тижнів прийому флуконазолу, п'ять днів азитроміцину та одноразовий прийом дози альбендазолу) порівняно зі стандартною профілактикою (триметоприм–сульфаметоксазол окремо). Зрозуміло, що цей ефект був не лише від профілактики туберкульозу; також мала значення профілактика СВІС – менінгіту викликаного криптококком [178].

Кілька досліджень оцінювали цінність емпіричного лікування туберкульозу порівняно з розширеним скринінгом або профілактичною терапією ізоніазидом у пацієнтів із пізньою стадією ВІЛ і не виявили різниці в основних результатах, що свідчить про те, що за допомогою справді ретельного скринінгу можна виявити всі види туберкульозу, крім латентного, хоча демаскуючий ТБ-СВІС спеціально не вивчався в цих дослідженнях [179,180,181]. Роль профілактичної терапії туберкульозу в запобіганні демаскуючого ТБ-СВІС та її наслідки для виникнення лікарсько-стійкого туберкульозу потребують подальшого вивчення.

### **1.3 Неврологічний туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи (ЦНС ТБ-СВІС)**

Враховуючи фізіологічні та імунологічні особливості центральної нервової системи, діагностика і лікування парадоксального СВІС на тлі туберкульозу ЦНС має певні особливості. ЦНС ТБ-СВІС є поширеним явищем, що зустрічається майже в половині випадків туберкульозного менінгіту у ВІЛ позитивних пацієнтів [136], і представляє найпоширенішу етіологію неврологічних проявів СВІС після початку АРТ [137]. Однак, незважаючи на те, що вони становлять близько 10% усіх випадків ТБ-СВІС [138], неврологічні прояви спричиняють переважну більшість смертності від ТБ-СВІС [10,46]. Прогноз ЦНС ТБ-СВІС як правило несприятливий:

дослідження показують, що смертність від нього становить 13–30%, а інвалідність 30% [136,138].

Клінічні ознаки та діагностика ЦНС ТБ-СВІС. Як і у випадку з усіма парадоксальними формами ТБ-СВІС, ЦНС ТБ-СВІС можна запідозрити, коли симптоми ураження ЦНС-ТБ з'являються після початку АРТ якщо цьому передувало початкове покращення внаслідок ефективного лікування АМБТ [4]. Неврологічні симптоми знову з'являються в середньому через 14 днів після початку АРТ [136,138]. ЦНС ТБ-СВІС може включати всі форми туберкульозу ЦНС — переважно менінгіт, а також внутрішньочерепну туберкульому [22], абсцес головного мозку [140,141], спінальний епідуральний абсцес і радикуломієліт [136,138]. Найбільш поширеними симптомами є головний біль, ригідність потиличних і шийних м'язів, сплутаність свідомості та судомні напади [136,138]; також повідомляють про парепарез, дизкон'югатні рухи очей, афазію та зниження зору [136,139]. Системні ознаки ТБ-СВІС, такі як лімфаденопатія, також часто зустрічаються [139]. Показники запалення в спинномозковій рідині зазвичай збігається з неврологічними симптомами, покращуючись спочатку під час АМБТ, але потім повертаючись до початкових значень; специфічні порогові значення вмісту лейкоцитів, білка або глюкози в СМР, які б вказували на ЦНС ТБ-СВІС не встановлені [136,138]. Нейтрофіли часто переважають при появі ЦНС ТБ-СВІС [136,139].

КТ і МРТ-візуалізація голови та хребта (головного та спинного мозку) також важлива для діагностики ЦНС ТБ-СВІС, оскільки ознаки рентгенологічного погіршення після початку АРТ є достатніми для діагностики ЦНС-ТБ-СВІС [4], а значна гідроцефалія, яка часто присутня при ЦНС-ТБ-СВІС, потребує термінового проведення люмбальної пункції [139]. Туберкульоми є найпоширенішою знахідкою на МРТ візуалізації при ЦНС ТБ-СВІС, що зустрічається в 52% випадків, часто поряд із менінгітом [138]. Туберкульоми, як правило, супратенторіальні, помірного розміру (медіана 11 мм) і множинні в 50% випадків, як правило, з супутнім набряком[22].



Наявність множинних уражень часто зустрічається у пацієнтів із ЦНС-ТБ-СВІС [22]. МРТ-зміни, що локалізуються в спинному мозку, характерні для радикуломієліту або епідурального абсцесу [136,138].

Хоча поява неврологічної симптоматики після початку АРТ у пацієнта, який лікується від туберкульозу, є явним показником ЦНС ТБ-СВІС, слід враховувати кілька інших умов. Коли посів СМР або ПЛР діагностика позитивні, важливо виключити стійкий до ліків туберкульоз ЛС ТБ, який може виникнути в більш ніж 10% випадків туберкульозного менінгіту і пов'язаний з негативним прогнозом [142]. Криптококовий менінгіт, токсоплазмоз, цитомегаловірусний-енцефаліт, ВІЛ-енцефалопатія або прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія можуть бути супутніми інфекціями з туберкульозом які можуть проявитися після призначення АРТ [137,138].

Патогенез неврологічного туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи. Хоча імунопатогенез ЦНС-ТБ-СВІС, ймовірно, відображає імунопатогенез ТБ-СВІС без ураження ЦНС, існують важливі відмінності. Багато асоційованих з СВІС-туберкульозним менінгітом цитокінів, хемокінів і медіаторів, які беруть участь у відповіді нейтрофілів або активації запалення, виявляються в спинномозковій рідині пацієнтів з СВІС-туберкульозним менінгітом у високих концентраціях, але концентрації в крові не відрізняються суттєво у пацієнтів з туберкульозним менінгітом з СВІС і без СВІС, що свідчить про те, запальна відповідь високо компартменталізована. [87]. Незважаючи на цю розбіжність у очевидній запальній відповіді, транскрипційне профілювання показало експресію подібних генів у крові та спинномозковій рідині [78], таким чином експресія генів не пояснює різницю між ЦНС та периферичною імунною відповіддю. Транскрипти, пов'язані з реакцією нейтрофілів і інфламмасомами, виявляються у вищих концентраціях у крові пацієнтів з ЦНС-ТБ-СВІС, ніж у пацієнтів з туберкульозним менінгітом без СВІС. S100 A8/A9 (на відміну від інших медіаторів запалення) підвищується в ЦНС-ТБ-СВІС навіть після контролю за позитивною

культурою вихідного рівня, що є незалежним фактором ризику розвитку ЦНС-ТБ-СВІС [78,87,136].

Таке розуміння імунопатології ЦНС-ТБ-СВІС спонукало до зусиль, щоб краще передбачити, у яких пацієнтів з туберкульозним менінгітом розвинеться СВІС. Як і при екстраменінгеальному ТБ-СВІС, високе вірусне навантаження та низька кількість Т-лімфоцитів CD4 при первинному виявленні залишаються факторами ризику. Крім того, при діагностиці ЦНС-ТБ-СВІС збільшення кількості нейтрофілів СМР і позитивний результат культури СМР прогнозують майбутній розвиток ЦНС ТБ-СВІС [136]. Деякі дослідження також показали, що високий рівень TNF- $\alpha$  та низький IFN- $\gamma$  при діагностиці туберкульозного менінгіту є прогностичними (AUC 0,91, 95% ДІ 0,53–0,99) для розвитку ЦНС ТБ-СВІС [136]. Marais та співавтори. використовували транскрипційний аналіз для прогнозування розвитку ЦНС ТБ-СВІС при туберкульозному менінгіті, зі специфічним підвищенням транскриптів, пов'язаних з активацією нейтрофілів, особливо матриксних металопротеїназ [78]. Ці предиктори ще не підтверджені, але є перспективними для майбутніх досліджень, спрямованих на встановлення як термінів початку АРТ, так і імунomodуючої терапії у пацієнтів із найбільшим ризиком ЦНС-ТБ-СВІС.

Профілактика ЦНС-ТБ-СВІС має найбільш відмінностей від інших форм ТБ-СВІС у протоколах профілактики СВІС. На відміну від екстраменінгеального туберкульозу, висока захворюваність і смертність від ЦНС-ТБ-СВІС робить ризик СВІС, пов'язаний із раннім початком АРТ, вищим, ніж ризик розвитку додаткових інфекцій, пов'язаних із відстроченням АРТ. Американське торакальне товариство та Центри контролю за захворюваннями рекомендують відкласти початок АРТ до 8 тижнів після початку АМБТ [143], а інші експертні думки рекомендують принаймні почекати кілька тижнів після початку АМБТ, незалежно від кількості CD4 [101]. Ще одне рандомізоване контрольоване дослідження підтверджує цю рекомендацію, надану в'єтнамським дослідженням, яке показало, що початок АРТ протягом одного тижня лікування ПТП був пов'язаний зі значним

збільшенням побічних ефектів важкого ступеня [135]. Рекомендації CDC США також рекомендують 8 тижнів додаткової терапії кортикостероїдами з АМБТ на основі Кокранівського метааналізу, що демонструє зниження смертності при додаванні кортикостероїдів [144]. Обґрунтуванням призначення додаткових глюкокортикостероїдів є пригнічення патологічних імунних реакцій, однією з яких є СВІС. Цей огляд, однак, включав лише одне дослідження з ВІЛ-позитивними пацієнтами (n= 98), і тому не було змоги зробити остаточний висновок, чи покращилася смертність у цій субпопуляції, або оцінити захворюваність на СВІС [144]. Існує занепокоєння, що кортикостероїди фактично можуть призвести до поганих результатів туберкульозу ЦНС у людей з ВІЛ. В даний час проводиться кілька досліджень для оцінки посиленої протитуберкульозної терапії. Враховуючи зв'язок між неадекватним знищенням мікобактерій і ЦНС-ТБ-СВІС, ці схеми можуть мати вплив на профілактику ІРИС, хоча чи покращать вони результати ТВМ (їх мета), не кажучи вже про запобігання ІРИС, неясно [ 145 ]. Одне випробування інтенсифікованої АТТ у ТВМ, опубліковане на даний момент, не покращило результати в цілому або у ВІЛ-інфікованих суб'єктів конкретно — про ІРИС конкретно не повідомлялося [146].

Лікування неврологічного туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи. Хоча багато імуномодулюючих терапій було випробувано з певним успіхом у лікуванні ЦНС ТБ-СВІС після його розвитку, якісних доказів недостатньо. Фактично, багато терапевтичних досліджень для ТБ-СВІС спеціально виключають пацієнтів із ЦНС ТБ-СВІС [100,130]. В одному обсерваційному дослідженні 18 із 21 пацієнта, які отримували кортикостероїди при ЦНС ТБ-СВІС, показали початкове покращення (у середньому через 10 днів після введення) [138]. Преднізолон (1,5 мг/кг/день) не запобіг розвитку ЦНС ТБ-СВІС у неконтрольованій когорті з 34 пацієнтів з туберкульозним менінгітом, а збільшення дози або повторний початок прийому преднізолону при встановленні діагнозу СВІС зменшувало концентрацію лише двох медіаторів запалення (G-CSF, IL-37), тоді як інші

маркери запалення залишалися підвищеними після початку АРТ [87]. Цей раніше зазначений факт обмеженого впливу кортикостероїдів на ЦНС [147] відрізняється від ТБ-СВІС, що не пов'язаний з ЦНС, де периферична імунна відповідь модулюється введенням кортикостероїдів [70,148]. Ця диференційована кортикостероїдна відповідь свідчить про те, що для ЦНС ТБ-СВІС може знадобитися більш потужна або цілеспрямована імуномодулююча терапія, чи то через відмінності в імунній відповіді на туберкульоз ЦНС, чи через проблеми з досягненням адекватних концентрацій у цереброспінальній рідині. У кількох публікаціях повідомлялось про успішне лікування важких випадків ЦНС ТБ-СВІС інгібіторами TNF- $\alpha$ , такими як інфліксимаб і адалімумаб, як правило, після неефективності кортикостероїдів [109,112,113,114]. Талідомід використовувався з певним ефектом для лікування мозкових туберкульозом, резистентних до лікування [116,117]. Однак, враховуючи тератогенність талідоміду та раннє припинення рандомізованого дослідження туберкульозного менінгіту у дітей через побічні явища в групі талідоміду [149], його слід зарезервувати для важких випадків ЦНС-ТБ-СВІС, резистентних до кортикостероїдів [106,115].

ТБ-СВІС всіх форм викликає значну захворюваність і смертність у людей з коінфекцією ВІЛ/ТБ і потребує особливої уваги з огляду на його частково ятрогенну природу. Незважаючи на те, що останнім часом було досягнуто значних успіхів як у сфері імунології для кращого розуміння патогенезу, так і в клінічних випробуваннях для кращої оптимізації стратегій профілактики та лікування, нам все ще бракує знань, необхідних для уникнення несприятливих результатів ТБ-СВІС, особливо в ЦНС-ТБ-СВІС. Оскільки арсенал цільових імуносупресивних препаратів розширюється, з'являється нова можливість націлити наше лікування ТБ-СВІС на його відомі імунологічні медіатори, такі як ІЛ-6 або інфламмасома. Це вимагатиме продовження досліджень для кращої характеристики імунної відповіді, а також суворих випробувань для демонстрації покращеної ефективності та зменшення побічних ефектів порівняно з кортикостероїдами.

Демаскуючий ТБ-СВІС залишається не до кінця вивченим, і його профілактика вимагатиме покращеного виявлення туберкульозу на початку АРТ. Оскільки доступність АРТ та впровадження тестів і лікування ВІЛ продовжує зростати, здатність швидко виключити коінфекцію ТБ є важливою. Продовження досліджень з метою виявлення біомаркерів ТБ-СВІС є особливо важливим для діагностики ТБ-СВІС.

ЦНС-ТБ-СВІС в має бути пріоритетом для подальших досліджень з огляду на високу летальність від нього. Було показано, що лабораторні тести СМР дозволяють передбачити розвиток ЦНС-ТБ-СВІС, що відкриває шлях для цільового призначення передових імунодепресантів або інтенсивного лікування туберкульозу особам із найвищим ризиком, але такі підходи потребують клінічних випробувань. Враховуючи локалізоване захворювання, характерне для ЦНС-ТБ-СВІС, цілком можливо, що унікальна імунна цільова терапія може бути корисною для ЦНС-ТБ-СВІС порівняно із захворюваннями поза нервовою системою.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1. Клінічна характеристика груп обстежених хворих та опис методів дослідження

Впродовж 2017 – 2022 року у протитуберкульозних закладах Києва і Київської області нами були вичені карти стаціонарного хворого і амбулаторні картки 915 пацієнтів із конфекцією ВІЛ/ТБ, пацієнтів з підозрою на СВІС із неврологічними проявами.. У 112 ( $12,2 \pm 1,1\%$ ) пацієнтів туберкульозне ураження центральної нервової системи було пов'язано із синдромом імунної реконституції внаслідок нещодавнього (впродовж трьох місяців) призначення антиретровірусної терапії (АРТ).

Як група порівняння були відібрані 120 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, у яких був діагностований туберкульоз ЦНС, не пов'язаний з початком прийому АРТ. СВІС у цих хворих був виключений.

В таблиці 2.1.1 наведені дані розподілу пацієнтів основної і контрольної групи за статтю.

Таблиця 2.1.1

#### Розподіл обстежених хворих за статтю

Показники	ВІЛ-інфіковані з встановленим неврологічним ТБ-СВІС (n=112)	ВІЛ-інфіковані з туберкульозним ураженням ЦНС без СВІС

			(n=120)	
	Абс	%	Абс	%
Чоловіки	65	58,0±4,7	68	56,7±4,5
Жінки	47	42,0±7,7	52	43,3±4,5

Як видно з таблиці 2.1 основна і контрольна групи ВІЛ-інфікованих пацієнтів статистично достовірно не відрізнялись за статтю,.

В таблиці 2.1.2 наведені дані розподілу пацієнтів основної і контрольної групи за віком.

Таблиця 2.1.2

### Розподіл обстежених хворих за віком

Показники	ВІЛ-інфіковані з встановленим неврологічним ТБ-СВІС (n=112)		ВІЛ-інфіковані з туберкульозним ураженням ЦНС без СВІС (n=120)	
	Абс	%	Абс	%
Вік 18-44 роки	85	75,9±4,0	89	75,4±4,0
Вік 45-59 років	26	23,2±4,0	28	23,7±3,9
Вік 60 і більше років	1	0,9±0,9	1	0,8±0,8

Як видно з таблиці 2.1 основна і контрольна групи ВІЛ-інфікованих пацієнтів статистично достовірно не відрізнялись за віком.

В таблиці 2.1.3 наведені дані розподілу пацієнтів основної і контрольної групи за соціальним положенням.

Таблиця 2.1.3.

**Розподіл обстежених хворих за соціальним статусом**

Показники	ВІЛ-інфіковані з встановленим неврологічним ТБ-СВІС (n=112)		ВІЛ-інфіковані з туберкульозним ураженням ЦНС без СВІС (n=120)	
	Абс	%	Абс	%
Безробітні	75	67,0±4,4	78	65,0±4,4
Службовці	4	3,6±1,8	6	5,0±2,0
Робочі	33	29,5±4,3	36	30,0±4,2

Як видно з таблиці 2.1 основна і контрольна групи ВІЛ-інфікованих пацієнтів статистично достовірно не відрізнялись за соціальним положенням



В таблиці 2.1.4 наведені дані розподілу пацієнтів основної і контрольної групи за місцем проживання.

Таблиця 2.1.4.

**Розподіл обстежених хворих за місцем проживання**

Показники	ВІЛ-інфіковані з встановленим неврологічним ТБ-СВІС (n=112)		ВІЛ-інфіковані з туберкульозним ураженням ЦНС без СВІС (n=120)	
	Абс	%	Абс	%
Жителі міста	57	50,9±4,7	63	52,5±4,6
Жителі села	55	49,1±4,7	57	47,5±4,6

Як видно з таблиці 2.4 основна і контрольна групи ВІЛ-інфікованих пацієнтів статистично достовірно не відрізнялись за місцем проживання.

В таблиці 2.1.5 наведені дані розподілу пацієнтів основної і контрольної групи за типом туберкульозного процесу.

Таблиця 2.1.5.

**Розподіл обстежених хворих за типом туберкульозного процесу**

Показники	ВІЛ-інфіковані з встановленим неврологічним ТБ-СВІС (n=112)		ВІЛ-інфіковані з туберкульозним ураженням ЦНС без СВІС (n=120)	
	Абс	%	Абс	%
ВДТБ	91	81,3±3,7	107	89,2±2,8
Усі повторні випадки лікування ТБ	21	18,8±3,7	13	10,8±2,8

Як видно з таблиці 2.1.5 основна і контрольна групи ВІЛ-інфікованих пацієнтів статистично достовірно не відрізнялись за типом туберкульозного процесу.

Аналізуючи таблиці 2.1 – 2.5 можна зробити висновок, що основна і контрольна групи були однорідні за показниками віку, статі, місцем проживання, соціальним статусом, типом туберкульозного процесу, і тому вказані показники не могли чинити вплив на подальші порівняння і розрахунки.

Діагноз ВІЛ-інфекції підтверджувалося з допомогою ІФА та імуноблотінгу у Київському обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом та Київському міському центрі з профілактики та боротьби зі СНІДом.

Синдром відновлення імунної системи діагностували за шкалами, розробленими Френчем (Frentch, 2004) і Робертсоном (Robertson, 2006)[33]:

*Діагностичні критерії Френча [33]:*

Великі критерії:

А. Атиповий розвиток туберкульозу, або інших опортуністичних захворювань у пацієнтів після призначення антиретровірусної терапії, яка була ефективною за імунологічними і вірусологічними показниками. Атиповий розвиток проявлявся:

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

В. Більш, ніж десятикратне від вихідного рівня, зниження вірусного навантаження

Малі критерії:

- стрімке зростання кількості CD4+ Т лімфоцитів-хелперів у крові;
- посилення імунної відповіді;
- спонтанне зникнення симптомів СВІС на фоні продовження АРТ

Діагноз СВІС за критеріями Френча встановлюється при 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;
- десятикратне зниження вірусного навантаження РНК ВІЛ.

Допоміжні критерії:

- підвищення вмісту CD4+ лімфоцитів більш, ніж на 25 клітин у мкл крові від вихідного рівня;
- гістологічне підтвержене гранулематозне запалення або нетипово-надлишкова запальна реакція у тканинах.

Туберкульозну етіологію ураження ЦНС визначали на основі даних мікробіологічного, цитологічного та біохімічного дослідження СМР, даних КТ і МРТ головного мозку, результатів проведення GENEXPERT та GENEXPERT ULTRA СМР, характерної клінічної картини, обстеження на наявність супутнього легеневого чи позалегеневого туберкульозу.

Туберкульозну етіологію ураження ЦНС встановлювали з допомогою таких симптомів: 1) характерні клінічні симптоми менінгоенцефаліту: наявність симптомів натягу, головний біль, тошнота та блювання, порушення свідомості. Для встановлення особливостей неврологічного статусу усі хворі були консультовані лікарем - неврологом ; 2) наявність загально інтоксикаційного синдрому, характерного для туберкульозу; 3) зміни ліквору, притаманні тубменінгіту: цитоз не більше 900 в 1 мл, лімфоцитарний цитоз більше 50 %, 4) підвищенням рівня білка в лікворі більше 1 г/л; 5) зниження концентрації глюкози в СМР нижче, ніж 50 % порівняно з вмістом глюкози у крові або нижче 2,2 ммоль/л; 6) наявність підтвердженого молекулярно-генетичними, мікробіологічними і рентгенологічними методами туберкульозу легень або позалегеневого туберкульозу.

Критерії включення у дослідження: 1. Встановлений діагноз ВІЛ інфекції. 2. Встановлений діагноз туберкульозу центральної нервової системи та/або мозкових оболонок у хворого у період спостереження. Критерії виключення з дослідження: 1. Важка супутня патологія, яка унеможлиблює повноцінне обстеження пацієнта. 2. Відмова пацієнта від участі у дослідженні. 3. Передчасне вибуття пацієнта з дослідження. 4. Недотримання вимог дослідження, порушення режиму лікування. 5. Незвичайні або серйозні побічні явища. Крім того у дослідження не включали пацієнтів із

нетуберкульозною етіологією запального процесу у ЦНС (токсоплазмоз, криптококкоз, цитомегаловірусна інфекція), а також осіб з ураженнями ЦНС незапального характеру (гострі розлади мозкового кровообігу, пухлини мозку).

Усім пацієнтам проводилося комплексне клініко-лабораторне та рентгенологічне обстеження, що включало опитування, об'єктивний огляд, оцінку неврологічного статусу, оглядову рентгенографію органів грудної клітки у двох проекціях, за необхідності – рентгенівське томографічне та МРТ дослідження головного мозку та грудної клітки. Для підтвердження діагнозу проводили молекулярно-генетичне дослідження GeneXpert ліквору. Проводили наступні клінічні та біохімічні аналізи: загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, загальний аналіз сечі, визначення вмісту в крові глюкози. Вираженість запального процесу оцінювали за показниками ШОЕ, С-реактивного білку в крові

Стан функції печінки оцінювали шляхом визначення в крові рівня білірубину, активності аланінамінотрансферази (АлТ) та активності аспаратамінотрансферази (АсТ), проведення тимолової проби. Для вивчення функції нирок та стану білкового метаболізму в організмі визначали рівень загального білка, сечовини, креатиніну. Проводили імунологічне обстеження, визначали показник вірусного навантаження.

За допомогою непрямой реакції імуофлюоресценції у проточному цитофлюориметрі за допомогою моноклональних антитіл ідентифікували такі субпопуляції лімфоцитів: CD3<sup>+</sup> (Т-лімфоцити); CD8<sup>+</sup> (Т-цитотоксичні клітини, супресори); CD4<sup>+</sup> (Т-хелпери), розраховувався індекс імунної реактивності за співвідношенням CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. Проводили аналіз лейкограми з підрахуванням загальної кількості лімфоцитів та імунокомпетентних клітин. Імунологічне дослідження проводили перед призначенням АРТ і в момент встановлення діагнозу СВІС.

Усім хворим, які мали скарги на кашель, проводили дослідження мокротиння методом GeneXpert, мікроскопічне дослідження мазка мокротиння, забарвленого за Цилем–Нільсеном, на наявність КСБ та культуральне дослідження з посівом на рідке середовище на апараті ВАСТЕС та тверде середовище Левенштейна–Йєнсена. Ті ж методики застосовували для дослідження ліквору. При зростанні культури МБТ із мокротиння чи ліквору проводили тест на медикаментозну чутливість (ТМЧ) виділеного збудника до антимікобактеріальних препаратів – ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу, піразинаміду та ін. Усім хворим проводили дослідження крові на рівень вірусного навантаження.

Неврологічне обстеження включало проведення неврологічного огляду пацієнта, вивчення його неврологічного статусу, оцінку свідомості (ясна, збудження, загальмованість) та поведінки. Розвиток у хворого ейфорії або депресивного стану, агресивності, дезорієнтації у просторі та часі, когнітивних порушень розцінювали як неадекватну поведінку. Визначали наявність симптомів натягнення (ригідність м'язів потилиці, позитивних симптомів Керніга та Брудзинського) та ураження черепних нервів .

Усім обстеженим хворим для забору спинномозкової рідини на дослідження проводили люмбальну пункцію. Для проведення люмбальної пункції хворий займав положення на правому боці з приведеною до грудей головою, розігнутою спиною, приведеними до живота стегнами і зігнутими в колінах ногами. Потім із дотриманням правил асептики та антисептики під місцевою анестезією 0,25 % розчином новокаїну у типовій точці (проміжок між 3-м і 4-м або 4-м і 5-м остистими відростками поперекових хребців) пункційною голкою розміром 0,9 x 90 мм у строго сагітальному напрямі виконували прокол до зникнення опору по ходу голки, після чого витягували мандрен. За умови правильного виконання процедури люмбальної пункції в просвіті голки з'являлася крапля ліквору, яка самовільно витікала. Тиск СМР орієнтовно визначали за швидкістю витікання крапель ліквору з канюлі

пункційної голки (в нормі 60 крапель за хвилину). На дослідження відбиралось 3–4 мл спинномозкової рідини. На завершальному етапі процедури мандрен вводили назад у голку, після чого голку видаляли. На місце проведення люмбальної пункції накладали асептичну пов'язку. Після проведення люмбальної пункції пацієнт 2 години знаходився в положенні лежачи на животі з піднятим ножним кінцем ліжка. Пацієнту надавались рекомендації впродовж 2–3 днів дотримуватись ліжкового режиму. Використовуючи стандартні методики, проводили біохімічне дослідження ліквору. Визначали такі показники: рівень білку, хлоридів та глюкози. Проводили цитологічне дослідження СМР. Визначали цитоз тобто кількість клітинних елементів в 1 мл ліквору з розрахунком долі у відсотках нейтрофілів, лімфоцитів, еозинофілів, моноцитів-макрофагів, клітин мезотелію. Проводили білок-осадові реакції Нонне–Апельта та Панді.

У випадку смерті хворих з метою підтвердження діагнозу, встановлення або підтвердження етіології ураження ЦНС проводився розтин і гістологічне дослідження легень, внутрішньо грудних лімфатичних вузлів, периферічних лімфатичних вузлів, тканини мозку та мозкових оболонок. Ураження ЦНС підтверджувалось у таких випадках: 1) позитивний тест GeneXpert 2) ріст культури МБТ; 3) виявлення КСБ у СМР ; 4) патоморфологічне підтвердження. При виготовленні гістологічних препаратів тканина фіксувалася у 12 % розчині формаліну, закривалася у парафін, виготовлялися зрізи, які забарвлювалися гематоксилін-еозином і монтувалися на предметних скельцях.

При надходженні до відділення всім хворим розпочинали стандартне лікування препаратами першого ряду із застосуванням ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду, етамбутолу. Після проведення ТМЧ за умов встановлення хіміорезистентного туберкульозу здійснювали корекцію лікування. Патогенетична терапія призначалася всім хворим і включала ін'єкції дексаметазону або преднізолону, внутрішньовенне введення L-лізину

есцинату, сечогінні та метаболічні препарати. Усім віл-інфікованим пацієнтам із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ проводили профілактику опортуністичних інфекцій: призначався ко-тримоксазол.

### **2.3. Статистичний аналіз результатів досліджень**

При аналізі результатів, які були отримані у дослідженні, використовувались методи біостатистики. Статистичний аналіз проводився з використанням пакета MedStat і пакету програмного забезпечення з пакету EZR (версія 1.36). Для порівняння кількісних ознак використовувалися параметричні і непараметричні критерії:

Для оцінки кількісних ознак у роботі наводяться значення середньої арифметичної та стандартна похибка середньої ознаки, що підлягала аналізу

У випадках, коли розподіл значень досліджуваних параметрів, що порівнюються не відрізнявся від нормального – використовувалися параметричні критерії (критерій Стьюдента). У випадках, коли розподіл значень відрізнявся від нормального, отримані дані були наведені у вигляді медіани та 25-го і 75-го процентилів (Me (МКІ25%; 75%)) У випадках, коли розподіл значень досліджуваних параметрів відрізнявся від нормального – використовувалися непараметричні критерії (критерій Манн-Уїтні).

У випадку якісних ознак наводиться показник частоти їх прояву (%). Для порівняння якісних ознак використовувалися критерій Хі-квадрат.

При порівнянні більш ніж двох груп коли розподіл значень досліджуваних параметрів, не відрізнявся від нормального – використовувалися однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA (або критерій Стьюдента з поправкою Бонфероні), коли розподіл значень досліджуваних параметрів відрізнявся від нормального – використовувався ранговий однофакторний критерій Крускала-Уоллеса.



Для аналізу зв'язків між ознаками використовували методи кореляційного аналізу.

Для оцінки ступеня зв'язку між парою ознак розраховували коефіцієнт кореляції Пірсона (R).

Для аналізу факторів ризику розвитку туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС та аналізу факторів ризику несприятливого наслідку (летального наслідку) був використаний метод побудови та аналізу математичних моделей логістичної регресії.

## РОЗДІЛ 3

### КЛІНІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗ-АСОЦІЙОВАНОМУ СИНДРОМІ ВІДНОВЛЕННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

#### 3.1 Особливості клінічного перебігу туберкульозу центральної нервової системи, як прояву туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Під час аналізу результатів обстеження хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз із неврологічними проявами, встановлено, що середній термін появи СВІС з неврологічними проявами з моменту призначення АРТ складав 14 днів (14(МКІ 6-23), що не суперечить даним, отриманим іншими дослідниками[10].

Із 112 пацієнтів з діагностованим ТБ-СВІС з неврологічними проявами, 11 (9,7%± 2,8%) до початку АРТ не отримували протитуберкульозну терапію, а 102 хворих (90,3%± 2,8%) отримували АМБТ. Середній термін призначення АМБТ у цих пацієнтів складав - 40,3 днів до початку АРТ.

Для визначення локалізації туберкульозного ураження центральної нервової системи при синдромі відновлення імунної системи нами використовувались клінічні, рентгенологічні та патоморфологічні методи.

У таблиці 3.3.1 наведені дані про локалізацію туберкульозного ураження центральної нервової системи в основній і контрольній групах обстежених хворих.

Таблиця 3.1.1.

**Локалізація туберкульозного ураження ЦНС в обстежених групах хворих**

Локалізація туберкульозного ураження ЦНС	ВІЛ-інфіковані з встановленим неврологічним ТБ-СВІС (n=112)		ВІЛ-інфіковані з туберкульозним ураженням ЦНС без СВІС (n=120)	
	Абс	%	Абс	%
Ізольований туберкульозний менінгіт	40*	35,7 ± 4,5%	65	59,1±4,7%
Туберкульозний енцефаліт (туберкульома головного мозку)	31	27,7 ± 4,2%	25	22,7±4,0%
Туберкульозний менінгіт поєднаний з туберкульозним енцефалітом/туберкульозною головою мозку.	41*	36,6 ± 4,6%	20	18,2±3,7%

Примітки:

1. \* статистично значима різниця показника порівняно з групою ВІЛ-інфіковані з туберкульозним ураженням ЦНС без СВІС ( $p \leq 0,05$ )

З нашими даними, як видно з таблиці 3.3.1, ураження центральної нервової системи при ТБ-СВІС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів проявлялося

ізолюваним ураженням мозкових оболонок – туберкульозним менінгітом, ізолюваним ураженням речовини головного мозку (туберкульома головного мозку, енцефаліт) і поєднанням цих двох нозологій (туберкульозний менінгіт + туберкульоз/енцефаліт)

В результаті аналізу встановлено, що в основній групі ізолюваний туберкульозний менінгіт спостерігався у 40 хворих ( $35,7 \pm 4,5\%$ ) зі 112; ізолюваний туберкульозний енцефаліт був діагностований у 31 хворого ( $27,7 \pm 4,2\%$ ); туберкульозний менінгіт в поєднанні із енцефалітом був діагностований у 41 хворого ( $36,6 \pm 4,6\%$ ). В той час як у контрольній групі ізолюваний туберкульозний менінгіт спостерігався у 65 хворих ( $59,1 \pm 4,7\%$ ) зі 120 (різниця з основною групою статистично значима;  $p \leq 0,05$ ), ізолюваний туберкульозний енцефаліт був діагностований у 25 хворих ( $22,7 \pm 4,0\%$ ); туберкульозний менінгіт в поєднанні із енцефалітом був діагностований у 20 хворих ( $18,2 \pm 3,7\%$ ; різниця з основною групою статистично значима;  $p \leq 0,05$ ). Таким чином встановлено, що у групі ВІЛ-інфікованих пацієнтів з встановленим неврологічним ТБ-СВІС достовірно частіше зустрічається туберкульозне ураження речовини мозку (туберкульома головного мозку, туберкульозний енцефаліт). Отримані нами дані щодо локалізації туберкульозного ураження центральної нервової системи при ТБ-СВІС підтверджуються даними інших дослідників [22].

У таблиці 3.1.2 наведені дані про частоту виявлення симптомів ураження центральної нервової системи в основній і контрольній групах обстежених хворих.

Таблиця 3.1.2.

**Частота виявлення симптомів ураження центральної нервової системи у пацієнтів із неврологічним ТБ-СВІС.**

Наявність симптомів	ВІЛ-інфіковані з встановленим неврологічним ТБ-СВІС (n=112)		ВІЛ-інфіковані з туберкульозним ураженням ЦНС без СВІС (n=120)	
	Абс	%	Абс	%
Головний біль	111	99,1±0,9	115	95,8±1,8
Ригідність потиличних м'язів	97	86,6±3,2*	90	75±4,0
Судоми	84	75,0±4,1	88	73,3±4,0
Блювання і нудота	62	55,4±4,7	68	56,7±4,5
Позитивні симптоми натягу	86	76,8±4,0	88	73,3±4,0
Симптоми ураження черепних нервів (ЧН)	38	33,9±4,5	40	33,3±4,3
Порушення свідомості	75	67,0±4,4	76	63,3±4,4
Психічні порушення	45	40,2±4,6	46	38,3±4,4
Фебрильна температура	110	98,2±1,3	118	98,3±1,2

Примітки:

1. \* статистично значима різниця показника порівняно з групою ВІЛ-інфіковані з туберкульозним ураженням ЦНС без СВІС ( $p \leq 0,05$ )

За даними таблиці 3.1.2 туберкульозне ураження центральної нервової системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ТБ-СВІС клінічно проявлялося наступними симптомами: головним болем, ригідністю потиличних м'язів, тонічними і клонічними судомами, блюванням, нудотою, позитивними симптомами натягу Керніга, Ласега, симптомами ураження черепних нервів, порушенням свідомості, психічними порушеннями, фебрільною температурою.

Так, скарги на головний біль спостерігались у 111 пацієнтів основної групи ( $99,1 \pm 0,9\%$ ) і у 115 пацієнтів контрольної групи ( $95,8 \pm 1,8\%$ ). Судоми (тонічні, клонічні, локальні і генералізовані у вигляді епілептичформних нападів) виникали у 84 хворих основної групи ( $75,0 \pm 4,1\%$ ) і у 88 пацієнтів контрольної групи ( $73,3 \pm 4,0\%$ ). Блювання і нудота спостерігались у 62 пацієнтів основної групи ( $55,4 \pm 4,7\%$ ) і у 68 пацієнтів контрольної групи ( $56,7 \pm 4,5\%$ ). Позитивні симптоми натягу (симптоми Керніга і Ласега) спостерігались у 86 пацієнтів основної групи ( $76,8 \pm 4,0\%$ ) і у 88 пацієнтів контрольної групи ( $73,3 \pm 4,0\%$ ). Симптоми ураження черепних нервів спостерігались у 38 пацієнтів основної групи ( $33,9 \pm 4,5\%$ ) і у 40 пацієнтів контрольної групи ( $33,3 \pm 4,3\%$ ). Порушення свідомості у вигляді загальмованості, сплутаності, сопоу, коми спостерігались у 75 пацієнтів основної групи ( $67,0 \pm 4,4\%$ ) і у 76 пацієнтів контрольної групи ( $63,3 \pm 4,4\%$ ). Психічні порушення спостерігались у 45 пацієнтів основної групи ( $40,2 \pm 4,6\%$ ) і у 46 пацієнтів контрольної групи ( $38,3 \pm 4,4\%$ ). Фебрільна температура спостерігались у 110 пацієнтів основної групи ( $98,2 \pm 1,3\%$ ) і у 118 пацієнтів контрольної групи ( $98,3 \pm 1,2\%$ ).

Таким чином з таблиці 3.1.2 видно, що суттєвих статистично значимих відмінностей за частотою зустрічаємості таких симптомів, як головний біль, судоми, нудота, блювання, симптоми натягу, симптоми ураження черепних нервів, порушення свідомості, психічні порушення і фебрильна температура у обстежених групах не виявлено. Але в основній групі ригідність потиличних м'язів спостерігалася у  $(86,6 \pm 3,2)$  %, що значно частіше ніж у контрольній групі, у яких частота таких симптомів становила  $(75 \pm 4,0)$  %. Відмінності частоти ригідності потиличних м'язів у досліджуваних групах були статистично значущими, і пов'язані з тим, що в основній групі віл інфікованих хворих частіше ніж у контрольній спостерігались випадки туберкульозного ураження мозкових оболонок.

У таблиці 3.1.3 наведені дані про частоту ураження туберкульозом різних органів і систем в основній і контрольній групах обстежених хворих

**Таблиця 3.1.3.**

**Частота ураження туберкульозом різних органів і систем в обстежених групах хворих**

Локалізація туберкульозного процесу (крім ТБ ЦНС)	ВІЛ-інфіковані з встановленим неврологічним ТБ-СВІС (n=112)		ВІЛ-інфіковані з туберкульозним ураженням ЦНС без СВІС (n=120)	
	Абс	%	Абс	%
Ізольоване ураження ЦНС	14	$12,5 \pm 3,1$	11	$9,2 \pm 2,6$

Генералізований ТБ	54	48,2±4,7*	32	26,7±4,0
Туберкульоз легень	96	85,7±3,0	102	85,0±3,0
Туберкульоз плеври	16	14,3±3,3	19	15,8±3,3
ТВГЛВ	74	66,1±4,5	81	67,5±4,3
Туберкульоз периферічних лімфатичних вузлів	15	13,4±3,2	11	9,2±2,6
Туберкульоз кісток і суглобів	3	2,9±1,5	2	1,7±1,2
Туберкульоз сечостатевої системи	1	0,9±0,9	0	0±0,0
Туберкульоз інших органів	1	0,9±0,9	0	0±0,0

Примітки:

1. \* статистично значима різниця показника порівняно з групою ВІЛ-інфіковані з туберкульозним ураженням ЦНС без СВІС ( $p \leq 0,05$ )

Дані таблиці 3.1.3 свідчать, що ізольоване ураження ЦНС спостерігались у 14 пацієнтів основної групи (12,5±3,1%) і у 11 пацієнтів контрольної групи (9,2±2,6%). Генералізований туберкульоз був діагностований у 54 пацієнтів основної групи (48,2±4,7%) і у 32 пацієнтів контрольної групи (26,7±4,0%), причому виявлена статистично значима різниця порівняно з групою ВІЛ-



інфіковані з туберкульозним ураженням ЦНС без СВІС ( $p \leq 0,05$ ). Туберкульоз легень діагностувався у 96 пацієнтів основної групи ( $85,7 \pm 3,0\%$ ) і у 102-х пацієнтів контрольної групи ( $85,0 \pm 3,0\%$ ). Туберкульоз плеври діагностувався у 16 пацієнтів основної групи ( $14,3 \pm 3,3\%$ ) і у 19 пацієнтів контрольної групи ( $15,8 \pm 3,3\%$ ). Туберкульозне ураження внутрішньогрудних лімфатичних вузлів було виявлено у 74 пацієнтів основної групи ( $66,1 \pm 4,5\%$ ) і у 81 пацієнтів контрольної групи ( $67,5 \pm 4,3\%$ ). Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів був діагностований у 15 пацієнтів основної групи ( $13,4 \pm 3,2\%$ ) і у 11 пацієнтів контрольної групи ( $9,2 \pm 2,6\%$ ). Туберкульоз кісток і суглобів був виявлений у трьох пацієнтів основної групи ( $2,9 \pm 1,5\%$ ) і у двох пацієнтів контрольної групи ( $1,7 \pm 1,2\%$ ). Туберкульоз сечостатевої системи діагностувався у одного хворого з основної групи ( $0,9 \pm 0,9\%$ ) і у не виявлявся у пацієнтів контрольної групи ( $0,0 \pm 0,0\%$ ). Туберкульоз іншої локалізації був діагностований у одного хворого з основної групи ( $0,9 \pm 0,9\%$ ) і у не виявлявся у пацієнтів контрольної групи ( $0,0 \pm 0,0\%$ ).

При порівнянні характеру туберкульозного процесу у різних органах і системах у основній і контрольній групах пацієнтів виявлено, що у групах хворих статистично значущих відмінностей між частотою специфічного ураження легень, туберкульозу лімфатичних вузлів, плеври, розвитку ізольованого ТМ знайдено не було (таблиця 3.2). Але спостерігається вища частота генералізованого туберкульозу в основній групі:  $48,2 \pm 4,7\%$  у порівнянні із контрольною групою :  $26,7 \pm 4,0$ , різниця статистично значима.

У таблиці 3.1.4 наведена характеристика туберкульозу легень в основній і контрольній групах обстежених хворих.

Таблиця 3.1.4.

## Характеристика туберкульозу легень у обстежених групах хворих

Локалізація туберкульозного процесу (крім ТБ ЦНС)	ВІЛ-інфіковані з встановленим неврологічним ТБ-СВІС (n=112)		ВІЛ-інфіковані з туберкульозним ураженням ЦНС без СВІС (n=120)	
	Абс	%	Абс	%
Легеневий туберкульоз, всі форми	96	85,7±3,0	102	85,0±3,0
Вогнищевий	1	0,9±0,9	2	1,7±1,2
Інфільтративний	22	19,6±3,8	26	21,7±3,8
Дисемінований	87	77,7±3,9	89	74,2±4,0
Казеозна пневмонія	0	0±0,0	0	0±0,0
Фіброзно-кавернозний	2	1,8±1,3	3	2,5±1,4
Туберкульома	0	0±0,0	0	0±0,0
Наявність деструкції	24	21,4±3,9	29	24,2±3,9

Дані таблиці 3.1.3 свідчать, що вогнищевий туберкульоз легень був виявлений у одного хворого з основної групи ( $0,9 \pm 0,9\%$ ) і у двох пацієнтів контрольної групи ( $1,7 \pm 1,2\%$ ). Інфільтративний туберкульоз легень був діагностований у 22 пацієнтів основної групи ( $19,6 \pm 3,8\%$ ) і у 26 пацієнтів контрольної групи ( $21,7 \pm 3,8\%$ ). Дисемінований туберкульоз легень виявлявся у 87 хворих з основної групи ( $77,7 \pm 3,9\%$ ) і у 89 пацієнтів контрольної групи ( $74,2 \pm 4,0\%$ ). Фіброзно-кавернозний був діагностований у 2 пацієнтів основної групи ( $1,8 \pm 1,3\%$ ) і у 3 пацієнтів контрольної групи ( $2,5 \pm 1,4\%$ ). Такі форми легеневого туберкульоза, як казеозна пневмонія і туберкульома не були діагностовані у основній і контрольній групах пацієнтів. Деструктивні форми виявлявся у 24 хворих з основної групи ( $21,4 \pm 3,9\%$ ) і у 29 пацієнтів контрольної групи ( $24,2 \pm 3,9\%$ ).

Таким чином з таблиці 3.1.4 видно, що суттєвих статистично значимих відмінностей у обстежених групах не виявлено. В обох групах значно переважала доля легеневого туберкульозу, порівняно з позалегеновими формами, вона складала більш, ніж 85% ( $85,7 \pm 3,0\%$  у основній групі, і  $85,0 \pm 3,0$  у контрольній групі). І в основній і в контрольній групах переважали дисеміновані форми легеневого туберкульозу.

У таблиці 3.1.5 наведені дані про результати лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ЦНС-ТБ-СВІС порівняно з групою ВІЛ-інфікованих з туберкульозним ураженням ЦНС без СВІС

Таблиця 3.1.5.

**Результати лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ЦНС- ТБ-СВІС порівняно з групою ВІЛ-інфікованих з туберкульозним ураженням ЦНС без СВІС**

Результат лікування	ВІЛ-інфіковані з встановленим неврологічним ТБ-СВІС (n=112)		ВІЛ-інфіковані з туберкульозним ураженням ЦНС без СВІС (n=120)	
	Абс	%	Абс	%
Вилікуваний	45	40,2±4,6*	69	57,5±4,5
Лікування завершено	1	0,9±0,9	1	0,8±0,8
Перерване лікування	1	0,9±0,9	1	0,8±0,8
Невдача лікування	2	1,8±1,3	3	2,5±1,4
Помер	63	56,3±4,7*	46	38,3±4,4

Примітки:

1. \* статистично значима різниця показника порівняно з групою ВІЛ-інфіковані з туберкульозним ураженням ЦНС без СВІС ( $p \leq 0,05$ )

Дані таблиці 3.1.5 свідчать, що результат лікування визначався, як «вилікування» у 45 хворих з основної групи (40,2±4,6%) і у 69 пацієнтів контрольної групи (57,5±4,5%) причому виявлена статистично значима різниця порівняно з групою ВІЛ-інфіковані з туберкульозним ураженням ЦНС

без СВІС ( $p \leq 0,05$ ). Результат лікування «лікування завершено» визначався у одного хворого з основної групи ( $0,9 \pm 0,9\%$ ) і у одного пацієнта з контрольної групи ( $0,8 \pm 0,8\%$ ). Результат лікування «перерване лікування» також визначався у одного хворого з основної групи ( $0,9 \pm 0,9\%$ ) і у одного пацієнта контрольної групи ( $0,8 \pm 0,8\%$ ). Результат лікування «невдача лікування» визначався у двох пацієнтів з основної групи ( $1,8 \pm 1,3\%$ ) і у трьох хворих контрольної групи ( $2,5 \pm 1,4\%$ ). Негативний результат лікування «помер» спостерігався у 63 пацієнтів з основної групи ( $56,3 \pm 4,7\%$ ) і у 46 хворих контрольної групи ( $38,3 \pm 4,4\%$ ).

Аналізуючи дані результатів лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів представлених у таблиці 3.6, встановлено, що показник летальності у основній групі складав  $56,3 \pm 4,7\%$ , що статистично достовірно вище ніж показник летальності у контрольній групі.

Доля пацієнтів з позитивним результатом лікування в основній групі складала  $40,2 \pm 4,6\%$ , що достовірно нижче ніж такий показник у контрольній групі ( $57,5 \pm 4,5\%$ ).

### 3.2 Особливості лабораторних показників при туберкульозі центральної нервової системи, як прояву туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

У таблиці 3.2.1. наведені показники вмісту CD4+ Т-лімфоцитів та вірусного навантаження у пацієнтів основної групи у на момент появи неврологічних симптомів при ЦНС-ТБ-СВІС в порівнянні з вихідним рівнем CD4+ Т-лімфоцитів та вірусного навантаження у пацієнтів цієї ж групи до призначення АРТ.

**Таблиця 3.2.1.**

**Показники вмісту CD4+ Т-лімфоцитів та вірусного навантаження у пацієнтів основної групи на момент появи ознак розвитку СВІС при ЦНС-ТБ-СВІС в порівнянні з вихідним рівнем CD4+ Т-лімфоцитів та вірусного навантаження до призначення АРТ.**

Показник	ВІЛ-інфіковані з встановленим неврологічним ТБ-СВІС (основна група) до призначення АРТ (n=112)	ВІЛ-інфіковані з встановленим неврологічним ТБ-СВІС (основна група) на момент встановлення діагнозу ЦНС-ТБ-СВІС (n=112)
Середній рівень CD4+Т-лімфоцитів у крові	69 (МКІ 37-105 клітин/мкл)	302 (МКІ 158-461 клітин/мкл)*
Середній рівень вірусного навантаження у крові	334121 РНК-копій/мкл	1034 РНК-копій/мкл*

Примітки:

1. \* статистично значима різниця показника порівняно з вихідним рівнем, ( $p \leq 0,05$ )

Нами встановлено, що пацієнтів із неврологічним ТБ-СВІС кількість CD4+ лімфоцитів в одному мікролітрі крові до призначення АРТ у середньому складала 69 клітин (МКІ 37-105 клітин/мкл), а кількість їх в одному мкл. крові під час встановлення діагнозу СВІС зросла до 302 (МКІ 158-461 клітин/мкл). Таким чином, встановлено що на момент діагностування ТБ-СВІС кількість CD4+ Т-лімфоцитів в одному мікролітрі крові зросла в 4,4 рази, порівняно із вихідним рівнем CD4+ Т-лімфоцитів, до початку АРТ.

У таблиці 3.2.2 наведені дані про результати біохімічного й цитологічного складу ліквору в основній і контрольній групах

**Таблиця 3.2.2**

**Особливості біохімічного складу ліквору при ЦНС-ТБ-СВІС в обстежених групах**

Показники	ВІЛ-інфіковані з встановленим ЦНС- ТБ-СВІС (n=112)		ВІЛ-інфіковані з туберкульозним ураженням ЦНС без СВІС (n=120)	
	Середнє	Медиана (25 %; 75%)	Середнє	Медиана (25 %; 75%)
Білок г/л	1,61±0,38	0,92	1,42±0,18	1,10

		(0,50; 1,56)		(0,60; 2,07)
Глюкоза ммоль/л	1,46±0,16	1,69 (0,62; 2,16)	1,76±0,26	0,92 (0,50; 1,56)
Хлориди ммоль/л	102,4±1,7	102,4 (94,55; 110,3)	106,5±2,7	104,00 (92,00; 107,00)

Дані таблиці 3.2.2 свідчать, що вміст білку у спинномозковій рідині складав у пацієнтів основної групи  $1,61 \pm 0,38$  г/л (медіана 0,92г/л (МКІ 0,62; 2,16)) і  $1,42 \pm 0,18$  г/л у пацієнтів контрольної групи (медіана 1,10 ммоль/л (МКІ 0,60; 2,07)). Вміст глюкози у спинномозковій рідині у пацієнтів основної групи складав  $1,46 \pm 0,16$  ммоль/л (медіана 1,69 ммоль/л (МКІ 0,50; 1,56)) і  $1,76 \pm 0,26$  ммоль/л у пацієнтів контрольної групи (медіана 0,92 ммоль/л (МКІ 0,50; 1,56)). Вміст хлоридів у спинномозковій рідині у пацієнтів основної групи складав  $102,4 \pm 1,7$  ммоль/л (медіана 102,4 ммоль/л (МКІ 94,55; 110,3)) і  $106,5 \pm 2,7$  ммоль/л у пацієнтів контрольної групи (медіана 104,00 ммоль/л (МКІ 92,00; 107,00)).

Як видно при аналізі таблиці 3.2.2. статистично значимих відмінностей біохімічних показників цереброспінальної рідини таких, як білок, глюкоза, хлориди, у обстежених групах не виявлено.

У таблиці 3.2.3 наведені дані про результати цитологічного складу ліквору в основній і контрольній групах

**Таблиця 3.2.3**



**Особливості цитологічного складу ліквору при ЦНС-ТБ-СВІС в обстежених групах**

Показники	ВІЛ-інфіковані з встановленим ЦНС- ТБ-СВІС (n=112)		ВІЛ-інфіковані з туберкульозним ураженням ЦНС без СВІС (n=120)	
	Середнє	Медиана (25 %; 75%)	Середнє	Медиана (25 %; 75%)
Клітини (цитоз) кл/мл	135,2±23,4	76,0  (15,00; 188,0)	147,2±21,7	76,0  (17,00; 195,0)
Лімфоцити %	54,6±4,7	50,00  (29,00; 86,00)	61,5±5,4	59,00  (31,00; 89,00)
Нейтрофіли %	41,1±4,5	41,00  (14,00; 67,00)	21,6±4,5*	24,00  (9,5; 36,3)

Примітки:

- \* статистично значима різниця показника порівняно з групою ВІЛ-інфіковані з туберкульозним ураженням ЦНС без СВІС, ( $p \leq 0,05$ )

Цитоз (вміст клітин) у 1 мкл спинномозковій рідині у пацієнтів основної групи складав 135,2±23,4 кл/мкл (медіана 76,0 кл/мкл (МКІ 15,00; 188,0)) і

147,2±21,7 кл/мкл у пацієнтів контрольної групи (медіана 104,00 кл/мкл (МКІ 17,00; 195,0)). Частка лімфоцитів у % у спинномозковій рідині у пацієнтів основної групи складала 54,6±4,7% (медіана 50,00% (МКІ 29,00; 86,00)) і 61,5±5,4% у пацієнтів контрольної групи (медіана 59,00 % (МКІ 31,00; 89,00)). Частка нейтрофілів у % у спинномозковій рідині у пацієнтів основної групи складала 41,1±4,5% (медіана 41,00% (МКІ 14,00; 67,00)) і 21,6±4,5% у пацієнтів контрольної групи (медіана 24,00 % (МКІ 9,5; 36,3)), різниця статистично значима порівняно з контрольною групою, ( $p \leq 0,05$ )

Як видно при аналізі таблиці 3.2.3. цитологічні показники ліквору мають суттєві розбіжності: так у групі ВІЛ-інфікованих пацієнтів з встановленим діагнозом ЦНС- ТБ-СВІС процентний вміст нейтрофілів складав 41,1±4,5% що суттєво вище , ніж у контрольній групі ВІЛ-інфікованих пацієнтів з туберкульозним ураженням ЦНС без встановленого діагнозу СВІС (21,6±4,5%). Отримані нами дані співпадають з висновками інших досліджень [136] які вказують на наявність підвищеного вмісту нейтрофілів у лікворі хворих на ТБ-СВІС.

У таблиці 3.2.4 наведені дані про результати загальноклінічного дослідження крові при ЦНС-ТБ-СВІС в основній і контрольній групах.

**Таблиця 3.2.4.**

**Особливості загальноклінічного дослідження крові при ЦНС-ТБ-СВІС в обстежених групах**

Показник	ВІЛ-інфіковані з встановленим неврологічним ТБ-СВІС  (n=112)	ВІЛ-інфіковані з туберкульозним ураженням ЦНС без СВІС  (n=120)
Еритроцити, $10^{12}/$ л	$3,2 \pm 0,1$	$3,7 \pm 0,1$
Гемоглобін, г/л	$128,0 \pm 2,9 *$	$139,0 \pm 3,3$
Лейкоцити, $10^9/$ л	$5,7 \pm 0,5$	$5,6 \pm 0,5$
Еозинофіли, %	$1,5 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,4$
Паличкоядерні, %	$6,4 \pm 0,6$	$6,6 \pm 0,9$
Сегментоядерні, %	$60,8 \pm 1,6$	$70,9 \pm 1,6$
Лімфоцити, %	$17,1 \pm 1,5$	$18,2 \pm 1,6$
Моноцити, %	$5,3 \pm 0,7$	$6,2 \pm 0,6$
ШОЕ, мм/год	$38,8 \pm 3,4 *$	$29,8 \pm 3,1$

Примітки:

1. статистично значима різниця показника порівняно з групою ВІЛ-інфіковані з туберкульозним ураженням ЦНС без СВІС (р 0,05)

Дані таблиці 3.2.4 свідчать, що середній вміст еритроцитів складав у основній групі  $3,2 \pm 0,1 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , а у контрольній -  $3,7 \pm 0,1 \cdot 10^{12}/\text{л}$ . Середній вміст гемоглобіну складав у основній групі  $128,0 \pm 2,9 \text{ г/л}$ , а у контрольній -  $139,0 \pm 3,3 \text{ г/л}$ . Середній вміст лейкоцитів складав у основній групі  $5,7 \pm 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , а у контрольній -  $5,6 \pm 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ . Частка (у відсотках) еозинофільних лейкоцитів складала у основній групі  $1,5 \pm 0,3\%$ , а у контрольній -  $1,6 \pm 0,4\%$ . Відсотковий вміст паличкоядерних нейтрофільних лейкоцитів складав у основній групі  $6,4 \pm 0,6\%$ , а у контрольній -  $6,6 \pm 0,9\%$ . Відсотковий вміст сегментоядерних нейтрофільних лейкоцитів складав у основній групі  $60,8 \pm 1,6\%$ , а у контрольній -  $70,9 \pm 1,6\%$ . Частка лімфоцитів складала у основній групі  $17,1 \pm 1,5\%$ , а у контрольній -  $18,2 \pm 1,6\%$ . Частка моноцитів складала у основній групі  $5,3 \pm 0,7\%$ , а у контрольній -  $6,2 \pm 0,6\%$ . Показник швидкості осідання еритроцитів складав у основній групі  $38,8 \pm 3,4 \text{ мм/год}$  а у контрольній -  $29,8 \pm 3,1 \text{ мм/год}$ .

При аналізі даних таблиці 3.2.4 у пацієнтів основної групи середній рівень гемоглобіну крові був достовірно нижчий ніж у контрольній:  $128,0 \pm 2,9 \text{ г/л}$  і  $139,0 \pm 3,3 \text{ г/л}$  відповідно, що вказує на вищу зустрічаємість анемії у пацієнтів із СВІС - синдромом. Середній показник швидкості осідання еритроцитів у хворих основної групи був достовірно вищий, порівняно з контрольною групою:  $38,8 \pm 3,4 \text{ мм/год}$  і  $29,8 \pm 3,1 \text{ мм/год}$  відповідно. Середній показник вмісту паличкоядерних нейтрофілів був підвищеним в обох групах:  $6,4 \pm 0,6\%$  і  $6,6 \pm 0,9\%$  відповідно.

Інші показники загального аналізу крові пацієнтів основної та контрольної груп такі, як вміст лейкоцитів, показники лейкоцитарної формули: нейтрофіли паличчоядерні, нейтрофіли сегментоядерні, еозинофіли, базофіли, лімфоцити і моноцити були в межах фізіологічної норми

Таблиця 3.2.5.

**Особливості біохімічного дослідження крові при ЦНС-ТБ-СВІС в обстежених групах**

Показник	ВІЛ-інфіковані з встановленим неврологічним ТБ-СВІС (n=112)	ВІЛ-інфіковані з туберкульозним ураженням ЦНС без СВІС (n=120)
Білок, г/л	75,9±3,3	76,4±3,2
Сечовина, ммоль/л	6,3±0,5	6,5±0,7
Креатинін, ммоль/л	88,4±5,1	86,3±5,2
Рівень АсТ, мкмоль/ (мл·год)	0,63±0,07	0,61±0,06
Рівень АлТ, мкмоль/ (мл·год)	0,76±0,08	0,68±0,07
Глюкоза, ммоль/л	3,9±0,1	4,1±0,2
С-реактивний білок, мг/л	6,8±0,4*	4,1±0,3

Примітки:

1. \* статистично значима різниця показника порівняно з групою ВІЛ-інфіковані з туберкульозним ураженням ЦНС без СВІС ( $p \leq 0,05$ )

Дані таблиці 3.2.5 свідчать, що середня концентрація білку крові складала у пацієнтів основної групи  $75,9 \pm 3,3$  г/л, а у пацієнтів контрольної групи -  $76,4 \pm 3,2$  г/л. Середня концентрація сечовини в крові складала у пацієнтів основної групи  $6,3 \pm 0,5$  ммоль/л, а у пацієнтів контрольної групи -  $6,5 \pm 0,7$  ммоль/л. Середня концентрація креатиніну в крові складала у пацієнтів основної групи  $88,4 \pm 5,1$  ммоль/л, а у пацієнтів контрольної групи -  $86,3 \pm 5,2$  ммоль/л. Середній рівень активності аспаратамінотрансферази в крові складав у пацієнтів основної групи  $0,63 \pm 0,07$  мкмоль/ (мл·год), а у пацієнтів контрольної групи -  $0,61 \pm 0,06$  мкмоль/ (мл·год). Середній рівень активності аланінамінотрансферази в крові складав у пацієнтів основної групи  $0,76 \pm 0,08$  мкмоль/ (мл·год), а у пацієнтів контрольної групи -  $0,68 \pm 0,07$  мкмоль/ (мл·год). Середня концентрація глюкози в крові складала у пацієнтів основної групи  $3,9 \pm 0,1$  ммоль/л, а у пацієнтів контрольної групи -  $4,1 \pm 0,2$  ммоль/л. Середня концентрація С-реактивного білку крові складала у пацієнтів основної групи  $6,8 \pm 0,4$  г/л, а у пацієнтів контрольної групи -  $4,1 \pm 0,3$  г/л.

При аналізі даних таблиці видно, що біохімічні показники крові пацієнтів обох груп такі, як рівень білка, сечовини, кретиніну, білірубіну, глюкози не були вищими фізіологічної норми, проте відмічалась підвищена концентрація С-реактивного білку вказувала на прояви значного запального процесу в організмі. Так в основній групі показник С-реактивного білка становив  $6,8 \pm 0,4$ , тоді , як у контрольній групі -  $5,1 \pm 0,3$ , при чому в групі хворих з неврологічним ТБ-СВІС, рівень С-реактивного білку був достовірно вищий, ніж у контрольній групі пацієнтів без діагностованого СВІС.

У пацієнтів обох груп відмічався підвищений рівень трансаміназ, що можна пов'язати із високою питомою вагою гепатитів у пацієнтів обох груп.

### **Висновки з розділу 3.**

1. Встановлено, що середній термін появи СВІС з неврологічними проявами з моменту призначення АРТ складав 0,5 місяці ( 14 днів).

2. Встановлено, що ЦНС-ТБ-СВІС розвивався у ВІЛ інфікованих пацієнтів при початковому перед призначенням АРТ рівні CD4+ Т-лімфоцитів - 69 (МКІ 37-105)клітин/мкл та вірусному навантаженні 334121 РНК-копій/мкл та при зростанні його під впливом антиретровірусної терапії у 4,4 рази до рівню у 302 (МКІ 158-461) клітин/мкл.

3. Встановлено, що пацієнтів із ЦНС-ТБ-СВІС достовірно частіше зустрічається туберкульозне ураження речовини мозку у вигляді туберкульозного енцефаліту і туберкульом головного мозку.

4. Спостерігається вища частота генералізованого туберкульозу в групі ВІЛ-інфікованих хворих із встановленим неврологічним ТБ-СВІС синдромом:  $48,2 \pm 4,7\%$  у порівнянні із хворими без СВІС :  $26,7 \pm 4,0$ .

5. У групі ВІЛ-інфікованих пацієнтів з встановленим діагнозом ЦНС-ТБ-СВІС процентний вміст нейтрофілів у лікворі становив  $41,1 \pm 4,5\%$  що суттєво вище , ніж у групі ВІЛ-інфікованих пацієнтів з туберкульозним ураженням ЦНС без встановленого діагнозу СВІС ( $21,6 \pm 4,5\%$ ).

6. Встановлений показник летальності у ВІЛ-інфікованих хворих із встановленим неврологічним ТБ-СВІС синдромом , який складає  $56,3 \pm 4,7\%$  впродовж одного року спостереження.

### **Список публікацій за матеріалам розділу 3.**

1. van der Werf MJ, Chechulin Y, Yegorova OB, Marcinuk T, Stopolyanskiy A, Voloschuk V, et al. Health care seeking behaviour for tuberculosis symptoms in Kiev City, Ukraine. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* 2006. 10(4): p. 390-395. (Здобувач приймав участь у обстеженні і лікуванні хворих, роботі з медичною документацією, спільно зі співавторами підготував статтю до друку)
2. Петренко В.І., Бондаренко Я.В., Галан І.О., Кравченко В.В., Карташова С.В., Стополянська Л.В. Туберкульозний менінгіт, як прояв туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. *Клінічна та профілактична медицина* 2021 г. – № 1 (15). – С. 100.
3. Stopolyansky O.V. Petrenko V.I., Prediction of adverse effects of TB meningitis treatment in HIV-infected patients with IRIS *Матеріали міжнародної конференції “The current state of development of world science: characteristics and features”* 4June, 2021, Lisbon, Portuguese Republic, vol 2, p 119 (Здобувач приймав участь у обстеженні і лікуванні хворих, роботі з медичною документацією, виконав аналіз та статистично опрацював результати, сформулював висновки, підготував статтю до друку)
4. Петренко В.І., Стополянський О.В., Бондаренко Я.В., Галан І.О., Кравченко В.В., Карташова С.В., Стополянська Л.В. Туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів: сучасний стан проблеми // *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція.* – 2021. – № 1 (44). – С. 87-94. DOI: <https://doi.org/10.30978/TB2021-1-87>.



## **РОЗДІЛ 4 ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ТА РИЗИКУ ЛЕТАЛЬНОГО НАСЛІДКУ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗ-АСОЦІЙОВАНОГО СИНДРОМУ ВІДНОВЛЕННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ З ТУБЕРКУЛЬОЗНИМ УРАЖЕННЯМ ЦНС**

Для аналізу факторів ризику розвитку туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС та ризику летального наслідку при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС нами був використаний метод побудови та аналізу математичних моделей логістичної регресії.

Статистична обробка отриманих даних проводилась з використанням безплатного програмного забезпечення з пакету EZR (версія 1.36)

### **4.1 Прогнозування ризику розвитку туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів**

Був проведений аналіз 112 випадків підтвердженого туберкульозу центральної нервової системи у ВІЛ-інфікованих хворих, які нещодавно (до 6 місяців) розпочали АРТ

Нами була побудована багатофакторна (чотирифакторна) математична модель прогнозування ризику розвитку туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС

Наслідок враховувався, як негативний, коли впродовж 1 року від початку АРТ у хворих розвивався синдром відновлення імунної системи із підтвердженим туберкульозним ураженням ЦНС

Виключались з дослідження ті випадки: 1) хворий самостійно перервав АРТ або АРТ відмінена з інших причин; 2) хворий вибув (переведений); 3)

хворий помер під час періоду спостереження від причин, не пов'язаних з ВІЛ і ТБ (нещасні випадки, ітп)

З метою виявлення залежності ризику розвитку туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС була оцінена і проаналізована багатофакторна математична модель лінійної логістичної регресії, побудована на чотирьох факторних ознаках: 1) Показник вірусного навантаження перед призначенням АРТ лікування; 2) показник CD4+ лімфоцитів в 1 мкл крові перед призначенням АРТ лікування; 3) тривалість антимікобактеріальної терапії перед початком АРТ; 4) наявність чи відсутність активного туберкульозу на момент призначення АРТ.

Аналіз проводився на результатах обстеження 112 пацієнтів.

При побудові чотирифакторної моделі виявлено залежність розвитку туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС від вказаних факторних ознак, площа під ROC-кривою (Area under the curve 0.96 95% CI 0.914 - 1.0), статистично значимо ( $p < 0.05$ ) перевищує 0.5, що є свідченням адекватності побудованої моделі : (рис 4.1.1)

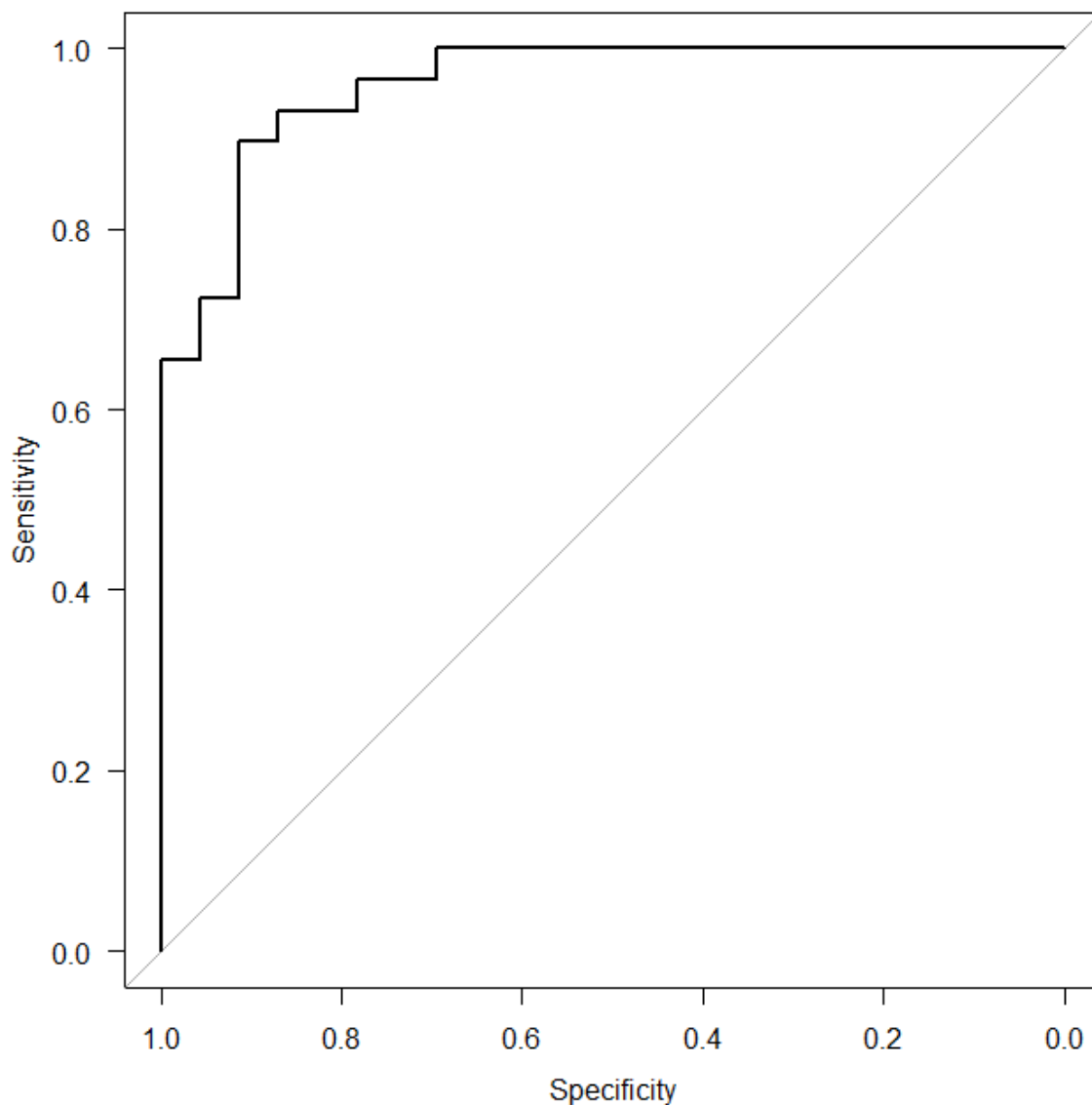


Рис. 4.1.1. ROC-крива чотирифакторної логістичної моделі прогнозування розвитку туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС.

У таблиці 4.1.1 наведені результати оцінки коефіцієнтів моделі.

**Таблиця 4.1.1. Коефіцієнти чотирифакторної логістичної моделі прогнозування розвитку туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС..**

Показник	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm mb$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту від 0, p
durationART	0.89±1.14	0.1
RNK HIV	1.25±1.27	0.33
CD4+	-0.02±0.009	0.01*
ActivTB	0.000007±0.000003	0.039*

Примітка: \* – відмінність параметра моделі від 0 статистично значима,  $p < 0.05$ .

Для відбору мінімального набору факторних ознак, пов'язаних з вихідною змінною було використано метод покрокового відкидання/включення змінних (Stepwise) та інформаційний критерій Байеса (BIC). Після розрахунків було виділено дві факторні ознаки, пов'язані з ризиком летального випадку: 1) CD4+ (вихідний рівень CD4+ лімфоцитів в 1 мкл крові на початку лікування); 2) RNK HIV (рівень вірусного навантаження на початку лікування (копій РНК HIV у мкл крові));

На виділених факторних ознаках була побудована логістична модель прогнозування (Area under the curve 0.96 95% CI 0.914 – 1.0), статистично значимо ( $p < 0.05$ ) перевищує 0,5, що є свідченням адекватності побудованої моделі. При порівнянні прогностичних характеристик двофакторної моделі з якістю моделі, побудованої на п'яти змінних не виявлено їхнього погіршення.

У таблиці 4.1.2. наведені результати оцінки коефіцієнтів двофакторної моделі.

Таблиця 4.1.2. Коефіцієнти двофакторної логістичної моделі прогнозування ризику розвитку туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС..

Показник	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm mb$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту від 0, p
CD4+	-0.017±0.007	0.019*
ActivTB	0.000007±0.000008	0.01*

Примітка: \* – відмінність параметра моделі від 0 статистично значима,  $p < 0.05$ .

На рис. 4.1.2 наведена ROC-крива двофакторної логістичної моделі прогнозування ризику розвитку туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС..

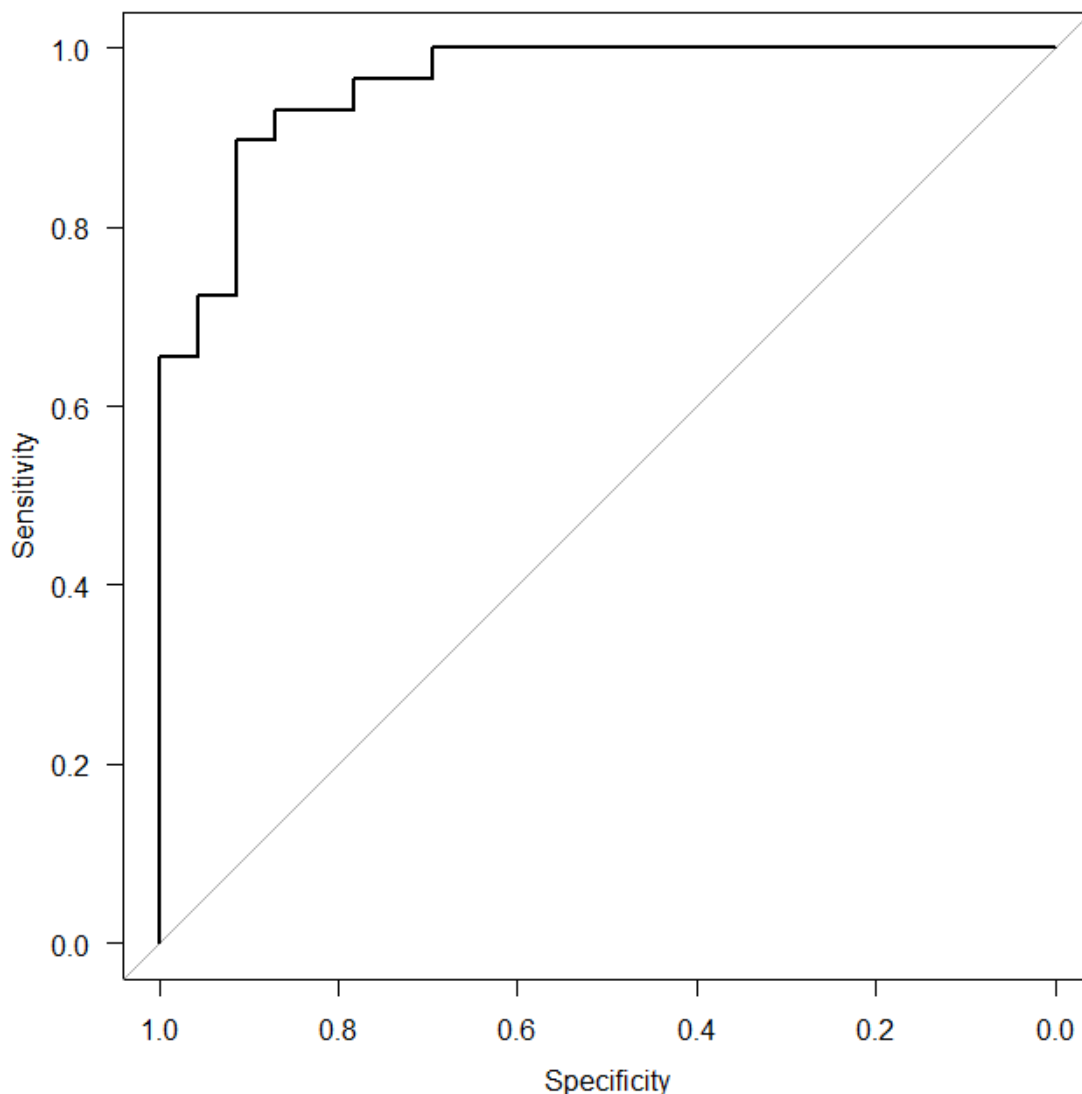


Рис. 4.1.2. ROC-крива двофакторної логістичної моделі прогнозування ризику розвитку туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС..

Таким чином, встановлено, що ризик розвитку туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС пов'язаний ( $p < 0.05$ ) з вихідним рівнем CD4+ лімфоцитів в 1 мкл крові та наявністю активного туберкульозу на момент призначення АРТ. Встановлено, що ризик летального випадку вищий у пацієнтів з наявністю активного туберкульозу на момент призначення АРТ та з низьким рівнем CD4+ лімфоцитів в 1 мкл крові.

## **4.2 Фактори ризику летального наслідку при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС**

З метою аналізу факторів ризику летального наслідку при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи з неврологічними проявами був проведений аналіз 55 випадків підтвердженого туберкульозу центральної нервової системи у ВІЛ-інфікованих хворих, які нещодавно (до 6 місяців) розпочали АРТ і яким був встановлений діагноз синдрому відновлення імунної системи.

Наслідок лікування враховувався, як позитивний у тих випадках, коли спостерігалась позитивна клініко-рентгенологічна динаміка, зникала гостра неврологічна симптоматика впродовж періоду спостереження – 1 рік, або спостерігалась стабілізація туберкульозного процесу впродовж однорічного періоду спостереження.

Наслідок лікування враховувався, як негативний, коли летальний випадок (смерть пацієнта) за секційними даними був спричинений туберкульозом ЦНС і наставав впродовж періоду спостереження – 1 рік.

Виключались з дослідження такі випадки, коли смерть пацієнтів була пов'язана з іншими причинами або неможливо було встановити причину смерті пацієнта, або хворий вибув до завершення терміну спостереження.

Позитивний наслідок лікування спостерігався у 24 пацієнтів (43,6%), негативний наслідок (смерть впродовж 1 року) - у 31 пацієнта (56,4%).

Вивчався зв'язок ризику летального випадку з такими факторами: 1) вихідний рівень CD4+ лімфоцитів в 1 мкл крові на початку лікування; 2) Рівень вірусного навантаження на початку лікування; 3) Резистентність до антимікобактеріальних препаратів (R, HR, HR+інші) або її відсутність на початку лікування; 4) вік пацієнтів; 5) стать пацієнтів.

Для аналізу факторів ризику летального наслідку у хворих з туберкульозним ураженням нервової системи при туберкульоз-асоційованому

синдромі відновлення імунної системи був використаний метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії. Була побудована багатофакторна модель прогнозування ризику летального наслідку від неврологічного ТБ-СВІС.

Статистична обробка отриманих даних проводилась з використанням безплатного (free) програмного забезпечення - пакету EZR (версія 1.36) [7]

З метою виявлення залежності ризику летального наслідку при неврологічному ТБ-СВІС була оцінена і проаналізована багатофакторна математична модель лінійної логістичної регресії, побудована на п'яти факторних ознаках: 1) вихідний рівень CD4+ лімфоцитів в 1 мкл крові на початку лікування; 2) Рівень вірусного навантаження на початку лікування (копій РНК HIV у 1 мкл крові); 3) Резистентність до антимікобактеріальних препаратів (резистентність до R, HR, HR+інші) або її відсутність на початку лікування; 4) вік пацієнтів; 5) стать пацієнтів.

Аналіз проводився на результатах обстеження 55 пацієнтів.

При побудові п'ятифакторної моделі виявлено залежність ризику летального наслідку від вказаних факторних ознак, площа під ROC-кривою (Area under the curve 0.96 95% CI 0.914 - 1.0), статистично значимо ( $p < 0.05$ ) перевищує 0.5, що є свідченням адекватності побудованої моделі : (рис 4.2.1.)



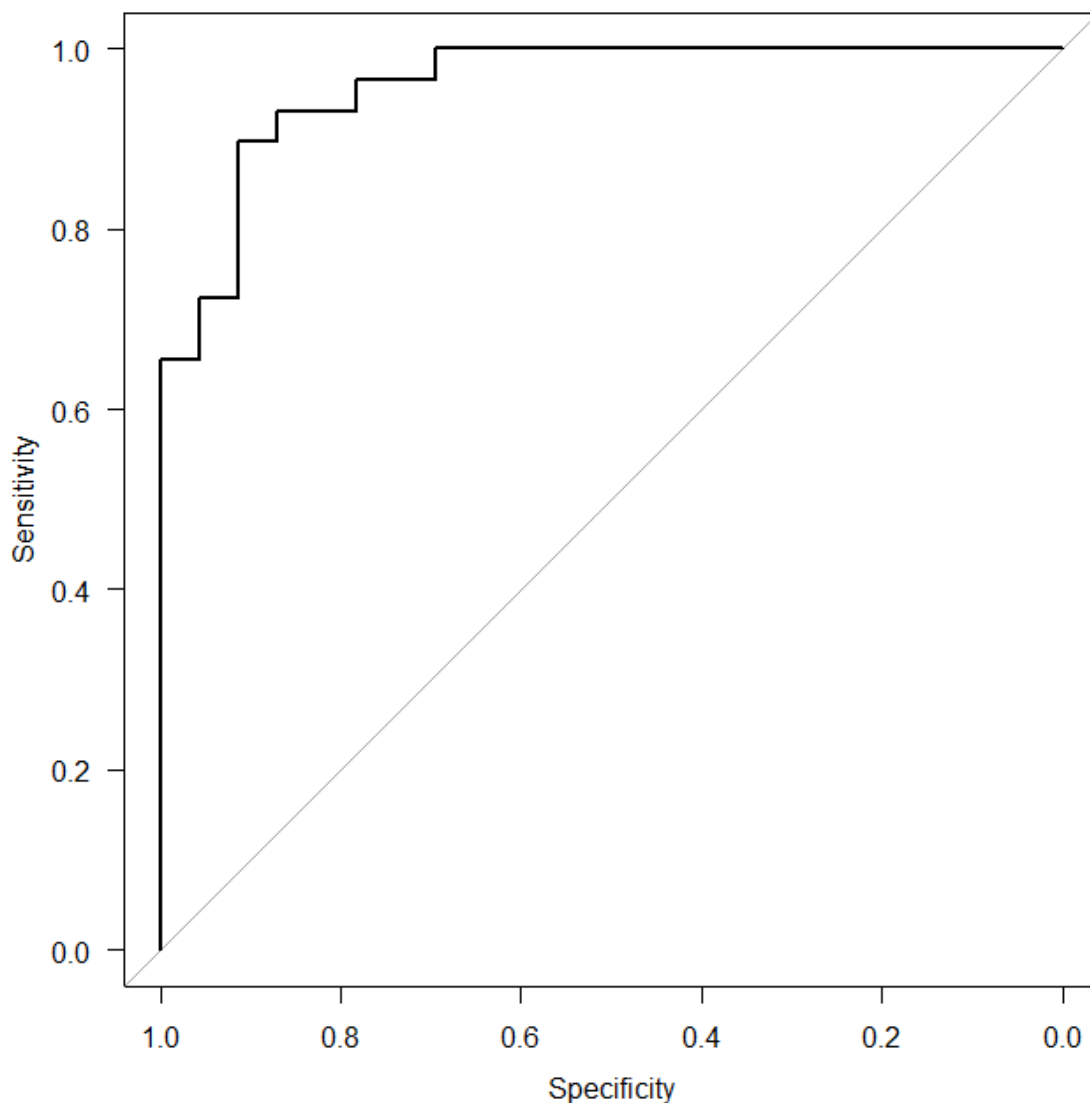


Рис. 4.2.1. ROC-крива п'ятифакторної логістичної моделі прогнозування ризику летального випадку при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС.

У таблиці 4.2.1. наведені результати оцінки коефіцієнтів моделі.

**Таблиця 4.2.1. Коефіцієнти п'ятифакторної логістичної моделі прогнозування ризику летального випадку при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС.**

Показник	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm mb$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту від 0, p
Age	-0.19±0.11	0.1
Gender	0.89±1.14	0.1
Resist	1.25±1.27	0.33
CD4+	-0.02±0.009	0.01*
RNK HIV	0.000007±0.000003	0.039*

Примітка: \* – відмінність параметра моделі від 0 статистично значима,  $p < 0.05$ .

Для відбору мінімального набору факторних ознак, пов'язаних з вихідною змінною було використано метод покрокового відкидання/включення змінних (Stepwise) та інформаційний критерій Байеса (BIC). Після розрахунків було виділено дві факторні ознаки, пов'язані з ризиком летального випадку: 1) CD4+ (вихідний рівень CD4+ лімфоцитів в 1 мкл крові на початку лікування); 2) RNK HIV (рівень вірусного навантаження на початку лікування (копій РНК HIV у мкл крові));

На виділених факторних ознаках була побудована логістична модель прогнозування (Area under the curve 0.96, 95% CI 0.914 – 1.0), статистично значимо ( $p < 0.05$ ) перевищує 0,5, що є свідченням адекватності побудованої моделі. При порівнянні прогностичних характеристик двофакторної моделі з якістю моделі, побудованої на п'яти змінних не виявлено їхнього погіршення.

У таблиці 4.2.2. наведені результати оцінки коефіцієнтів двофакторної моделі.

**Таблиця 4.2.2. Коефіцієнти двофакторної логістичної моделі прогнозування ризику летального випадку при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС.**

Показник	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm mb$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту від 0, p
CD4+	-0.017±0.007	0.019*
RNK HIV	0.000007±0.000008	0.01*

Примітка: \* – відмінність параметра моделі від 0 статистично значима,  $p < 0.05$ .

На рис. 4.2.2. наведена ROC-крива двофакторної логістичної моделі прогнозування ризику летального випадку при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС.

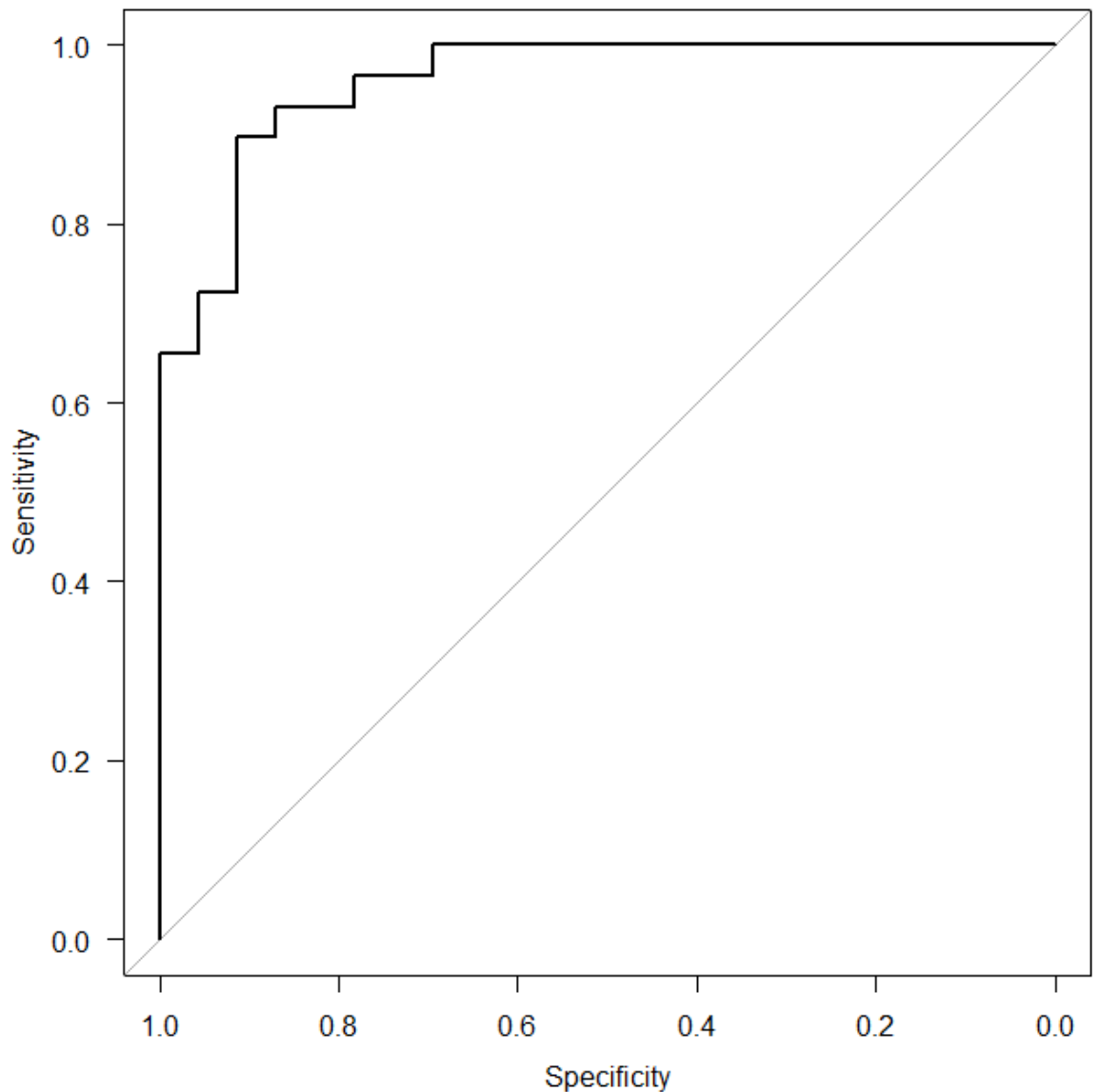


Рис. 4.2.2. ROC-крива двофакторної логістичної моделі прогнозування ризику летального випадку при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС.

Таким чином, встановлено, що ризик летального випадку при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС пов'язаний ( $p < 0.05$ ) з вихідними рівнем CD4+ лімфоцитів в 1 мкл крові та рівнем вірусного навантаження на початку лікування. Встановлено, що ризик летального випадку вищий у пацієнтів з високим вихідним рівнем вірусного навантаження та з низьким рівнем CD4+

лімфоцитів в 1 мкл крові. За нашими даними, наявна резистентність до антимікобактеріальних препаратів значимо не впливає на ризик летального випадку при ТБ-СВІС.

### **Висновки з розділу.**

1. Встановлено, що ризик розвитку туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС пов'язаний ( $p < 0.05$ ) з вихідними рівнем CD4+ лімфоцитів в 1 мкл крові та наявністю активного туберкульозу на момент призначення АРТ.

2. Встановлено, що ризик летального випадку при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС пов'язаний з вихідними рівнем CD4+ лімфоцитів в 1 мкл крові та рівнем вірусного навантаження на початку лікування. Встановлено, що ризик летального випадку вищий у пацієнтів з високим вихідним рівнем вірусного навантаження та з низьким рівнем CD4+ лімфоцитів в 1 мкл крові..

### **Перелік публікацій автора за матеріалами розділу 4.**

1. Petrenko V.I., Stopolyansky O.V., Bondarenko Ya.V., Galan I.O., Potaychuk V.I., Kravchenko V.V, Kartashova S.V., Stopolyanska L.V. Risk factors for lethal outcome in tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome with tuberculous lesions of the central nervous system // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2021. – № 2 (45). – С. 15-19. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2021-2-15>
2. Stopolyansky O.V. Predicting the Risk of Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (TB-IRIS) in HIV-Infected Patients with CNS Tuberculosis Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2023. – № 3 (54). – С. 50-53. DOI: <https://doi.org/10.30978/TB-2023-3-50>

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Інфекція, викликана вірусом імунодефіциту людини значно поширена в Україні і залишається дуже значущою проблемою для галузі охорони здоров'я. На 2020 рік у нашій країні зареєстровано 341 тисяча хворих на ВІЛ/СНІД. Захворюваність на ВІЛ складає 20-22 на 100000 населення. Зростає кількість хворих, яким показано призначення антиретровірусної терапії (АРТ).

Внаслідок переважно пізнього діагностування ВІЛ-інфекції в нашій країні АРТ терапія призначається таким пацієнтам, які вже мають значний імунодефіцит і прояви опортуністичних інфекцій, насамперед туберкульозу.

Туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи це посилена запальна імунна відповідь на антигени мікобактерій туберкульозу внаслідок відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів впродовж 6 місяців після призначення антиретровірусної терапії (АРТ).

ЦНС-ТБ-СВІС зустрічається у значній кількості пацієнтів з ТБ-СВІС. Туберкульоз центральної нервової системи значно погіршує перебіг і прогноз при СВІС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Летальність від неврологічного ТБ-СВІС залишається високою.

Ми проводили дану наукову роботу з метою встановити особливості клінічного перебігу ЦНС-ТБ-СВІС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, підвищити ефективність його діагностики. Намагались покращити прогнозування при даній патології: встановити значення факторів ризику як предикторів виникнення ЦНС-ТБ-СВІС та для встановлення ризику летального наслідку, спричиненого цією патологією.

Аналізуючи отримані дані ми встановили середні строки виникнення ТБ-СВІС з ураженням ЦНС - 14 діб. Основними формами ураження ЦНС при ТБ-СВІС було ураження речовини мозку у вигляді туберкульозного енцефаліту і туберкульом головного мозку і ізольований туберкульозний менінгіт. Нами встановлено, що ЦНС-ТБ-СВІС розвивався у ВІЛ інфікованих пацієнтів при початковому перед призначенням АРТ рівні CD4+ Т-лімфоцитів - 69 (МКІ 37-

105) клітин/мкл та вірусному навантаженні 334121 РНК-копій/мкл та при зростанні його під впливом антиретровірусної терапії у 4,4 рази до рівню у 302 (МКІ 158-461) клітин/мкл. За нашими даними спостерігалася вища частота генералізованого туберкульозу в групі ВІЛ-інфікованих хворих із встановленим неврологічним ТБ-СВІС синдромом:  $48,2 \pm 4,7\%$  у порівнянні із хворими без СВІС :  $26,7 \pm 4,0$ .

Нами були виявлені певні особливості клітинного складу ліквору у пацієнтів з ЦНС-ТБ-СВІС: частка нейтрофілів у лікворі пацієнтів з ЦНС-ТБ-СВІС становила  $41,1 \pm 4,5\%$  що суттєво вище , ніж у групі ВІЛ-інфікованих пацієнтів з туберкульозним ураженням ЦНС без встановленого діагнозу СВІС ( $21,6 \pm 4,5\%$ ). При аналізі даних результатів імунологічних досліджень встановлено, що ЦНС-ТБ-СВІС розвивався у ВІЛ інфікованих пацієнтів при початковому перед призначенням АРТ рівні  $CD4+$  Т-лімфоцитів - 69 (МКІ 37-105) клітин/мкл та вірусному навантаженні 334121 РНК-копій/мкл та при зростанні його під впливом антиретровірусної терапії у 4,4 рази до рівню у 302 (МКІ 158-461) клітин/мкл.

Нами був визначений показник летальності у ВІЛ-інфікованих хворих із встановленим неврологічним ТБ-СВІС синдромом, який складає  $56,3 \pm 4,7\%$  впродовж одного року спостереження.

Встановлено, що ризик розвитку туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС пов'язаний ( $p < 0.05$ ) з вихідними рівнем  $CD4+$  лімфоцитів в 1 мкл крові та наявністю активного туберкульозу на момент призначення АРТ.

Встановлено, що ризик летального випадку при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС пов'язаний з вихідними рівнем  $CD4+$  лімфоцитів в 1 мкл крові та рівнем вірусного навантаження на початку лікування. Встановлено, що ризик летального випадку вищий у пацієнтів з високим вихідним рівнем вірусного навантаження та з низьким рівнем  $CD4+$  лімфоцитів в 1 мкл крові..

Як важливі діагностичні ознаки ЦНС-ТБ СВІС ми рекомендуємо використовувати такі показники: 1) збільшення процентного вмісту нейтрофілів у лікворі вище, ніж 40%, 2) зростання субпопуляції CD4+ Т-лімфоцитів-хелперів під впливом АРТ у 4 рази і вище від вихідного рівня, 3) підвищений вміст С-реактивного білку у крові.<sup>3</sup> метою профілактики ЦНС-ТБ СВІС у ВІЛ-інфікованих хворих, враховуючи те що ЦНС-ТБ-СВІС за нашими даними розвивався у ВІЛ інфікованих пацієнтів при початку перед призначенням АРТ рівні CD4+ Т-лімфоцитів - 69 (МКІ 37-105)клітин/мкл рекомендується розпочинати АРТ при рівні CD4+ Т-лімфоцитів в крові не нижчому ніж 100 клітин /мкл. Не рекомендується призначати АРТ хворим із проявами активного туберкульозу будь-якої локалізації. В таких випадках ми рекомендуємо призначати таким хворим протитуберкульозну терапію на 2-4 тижні раніше до початку АРТ

Туберкульоз асоційований синдром відновлення імунної системи залишається надзвичайно актуальним питанням сучасної медичної науки. Він спричинює значну захворюваність і смертність у людей з коінфекцією ВІЛ/ТБ і потребує особливої уваги з огляду на його частково ятрогенну природу. Незважаючи на те, що останнім часом було досягнуто значних успіхів як у сфері імунології для кращого розуміння патогенезу, так і в клінічних дослідженнях для кращої оптимізації стратегій профілактики та лікування, нам все ще не вистачає знань, необхідних для уникнення несприятливих наслідків ТБ-СВІС, особливо в ЦНС-ТБ-СВІС.

ЦНС-ТБ-СВІС має бути пріоритетом для подальших досліджень з огляду на високу летальність від нього. Було показано, що лабораторні тести СМР дозволяють передбачити розвиток ЦНС-ТБ-СВІС, що відкриває шлях для цільового призначення передових імунодепресантів або інтенсивного лікування туберкульозу особам із найвищим ризиком, але такі підходи потребують подальших досліджень.



## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведена спроба вирішення актуального завдання сучасної фтизіатрії – покращення діагностики, лікування та прогнозування наслідків туберкульозу центральної нервової системи при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на підставі встановлення особливостей клінічного перебігу.

1. Проведений ретроспективний аналіз випадків ураження ЦНС при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи серед пацієнтів протитуберкульозних закладів м. Києва і Київської області.

2. Поглиблені дані щодо особливостей клінічної картини туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи (ТБ-IRIS) з туберкульозним ураженням ЦНС у ВІЛ інфікованих пацієнтів. Встановлені такі особливості: 1) Встановлено, що середній термін появи СВІС з неврологічними проявами з моменту призначення АРТ складав 0,5 місяці (медіана – 14 днів); 2) встановлено, що ЦНС-ТБ-СВІС розвивався у ВІЛ інфікованих пацієнтів при початковому перед призначенням АРТ рівні CD4+ Т-лімфоцитів - 69 (МКІ 37-105)клітин/мкл та вірусному навантаженні 334121 РНК-копій/мкл та при зростанні його під впливом антиретровірусної терапії у 4,4 рази до рівню у 302 (МКІ 158-461) клітин/мкл. 3) Встановлено, що пацієнтів із ЦНС-ТБ-СВІС достовірно частіше зустрічається туберкульозне ураження речовини мозку у вигляді туберкульозного енцефаліту і туберкульом головного мозку. 4) Спостерігається вища частота генералізованого туберкульозу в групі ВІЛ-інфікованих хворих із встановленим неврологічним ТБ-СВІС синдромом:  $48,2 \pm 4,7\%$  у порівнянні із хворими без СВІС :  $26,7 \pm 4,0$ . 5) У групі ВІЛ-інфікованих пацієнтів з встановленим діагнозом ЦНС-ТБ-СВІС процентний вміст нейтрофілів у лікворі становив  $41,1 \pm 4,5\%$  що суттєво вище , ніж у групі ВІЛ-інфікованих пацієнтів з туберкульозним ураженням ЦНС без встановленого діагнозу СВІС ( $21,6 \pm 4,5\%$ ).

3. Встановлений показник летальності у ВІЛ-інфікованих хворих із встановленим неврологічним ТБ-СВІС синдромом , який складає  $56,3 \pm 4,7\%$  впродовж одного року спостереження.

4. Встановлено, що ризик розвитку туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС пов'язаний ( $p < 0.05$ ) з вихідним рівнем CD4+ лімфоцитів в 1 мкл крові та наявністю активного туберкульозу на момент призначення АРТ.

5. Встановлено, що ризик летального випадку при туберкульоз-асоційованому синдромі відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням ЦНС пов'язаний з вихідним рівнем CD4+ лімфоцитів в 1 мкл крові та рівнем вірусного навантаження на початку лікування. Встановлено, що ризик летального випадку вищий у пацієнтів з високим вихідним рівнем вірусного навантаження та з низьким рівнем CD4+ лімфоцитів в 1 мкл крові.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Найбільш значущими факторами ризику ЦНС-ТБ-СВІС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів за нашими даними є низький рівень CD4+ Т-лімфоцитів та наявність активного туберкульозу будь-якої локалізації на момент призначення АРТ. Також нами встановлено, що ризик летального наслідку при ЦНС-ТБ СВІС вищий у пацієнтів з високим вихідним рівнем вірусного навантаження та з низьким рівнем CD4+ лімфоцитів в 1 мкл крові. Тому, з метою профілактики ЦНС-ТБ СВІС у ВІЛ-інфікованих хворих, враховуючи те що ЦНС-ТБ-СВІС за нашими даними розвивався у ВІЛ інфікованих пацієнтів при початку перед призначенням АРТ рівні CD4+ Т-лімфоцитів - 69 (МКІ 37-105)клітин/мкл рекомендується розпочинати АРТ при рівні CD4+ Т-лімфоцитів в крові не нижчому ніж 100 клітин /мкл. Не рекомендується призначати АРТ хворим із проявами активного туберкульозу будь-якої локалізації. В таких випадках ми рекомендуємо призначати таким хворим протитуберкульозну терапію на 2-4 тижні раніше до початку АРТ

2. Як важливі діагностичні ознаки ЦНС-ТБ СВІС ми рекомендуємо використовувати такі показники: 1) збільшення процентного вмісту нейтрофілів у лікворі вище, ніж 40%, 2) зростання субпопуляції CD4+ Т-лімфоцитів-хелперів під впливом АРТ у 4 рази і вище від вихідного рівня, 3) підвищений вміст С-реактивного білку у крові.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. WHO|Global Tuberculosis Report 2019. Available online:[http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)(accessed on 5 June 2020).
2. Bell, L.C.K.; Noursadeghi, M. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. *Nat. Rev. Microbiol.* **2018**, 16, 80–90.
3. Suthar, A.B.; Lawn, S.D.; del Amo, J.; Getahun, H.; Dye, C.; Sculier, D.; Sterling, T.R.; Chaisson, R.E.; Williams, B.G.; Harries, A.D.; et al. Antiretroviral Therapy for Prevention of Tuberculosis in Adults with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* **2012**, 9, e1001270.
4. Meintjes, G.; Lawn, S.D.; Scano, F.; Maartens, G.; French, M.A.; Wordria, W.; Elliott, J.H.; Murdoch, D.; Wilkinson, R.J.; Seyler, C.; et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: Case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect. Dis.* **2008**, 8, 516–523.
5. Narita, M.; Ashkin, D.; Hollender, E.S.; Pitchenik, A.E. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1998**, 158, 157–161.
6. French, M.A.; Price, P.; Stone, S.F. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *Aids Lond. Engl.* **2004**, 18, 1615–1627.
7. Shelburne, S.A.; Montes, M.; Hamill, R.J. Immune reconstitution inflammatory syndrome: More answers, more questions. *J. Antimicrob. Chemother.* **2006**, 57, 167–170.
8. Colebunders, R.; John, L.; Huyst, V.; Kambugu, A.; Scano, F.; Lynen, L. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources. *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.* **2006**, 10, 946–953.

9. Iglesias, J.; Ledesma, K.J.; Couto, P.J.; Liu, J. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Occurring in a Kidney Transplant Patient with Extrapulmonary Tuberculosis. *Case Rep. Transpl.* **2017**, 2017, 6290987.
10. Namale, P.E.; Abdullahi, L.H.; Fine, S.; Kamkuemah, M.; Wilkinson, R.J.; Meintjes, G. Paradoxical TB-IRIS in HIV-infected adults: A systematic review and meta-analysis. *Future Microbiol.* **2015**, 10, 1077–1099.
11. Van Rie, A.; Sawry, S.; Link-Gelles, R.; Madhi, S.; Fairlie, L.; Verwey, C.; Mahomed, N.; Murdoch, D.; Moultrie, H. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in children. *Pediatr. Pulmonol.* **2016**, 51, 157–164.
12. Lai, R.P.J.; Meintjes, G.; Wilkinson, R.J. HIV-1 tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Semin. Immunopathol.* **2016**, 38, 185–198.
13. Dibyendu, D.; Sarkar, R.N.; Phaujdar, S.; Bhattacharyya, K.; Pal, H.K. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-TB coinfecting patients. *Braz. J. Infect. Dis. Off. Publ. Braz. Soc. Infect. Dis.* **2011**, 15, 553–559.
14. Narendran, G.; Andrade, B.B.; Porter, B.O.; Chandrasekhar, C.; Venkatesan, P.; Menon, P.A.; Subramanian, S.; Anbalagan, S.; Bhavani, K.P.; Sekar, S.; et al. Paradoxical tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) in HIV patients with culture confirmed pulmonary tuberculosis in India and the potential role of IL-6 in prediction. *PLoS ONE* **2013**, 8, e63541.
15. Kumarasamy, N.; Chaguturu, S.; Mayer, K.H.; Solomon, S.; Yepthomi, H.T.; Balakrishnan, P.; Flanigan, T.P. Incidence of immune reconstitution syndrome in HIV/tuberculosis-coinfecting patients after initiation of generic antiretroviral therapy in India. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999 **2004**, 37, 1574–1576.
16. Meintjes, G.; Wilkinson, K.A.; Rangaka, M.X.; Skolimowska, K.; van Veen, K.; Abrahams, M.; Seldon, R.; Pepper, D.J.; Rebe, K.; Mouton, P.; et al. Type 1 helper T cells and FoxP3-positive T cells in HIV-tuberculosis-associated immune

reconstitution inflammatory syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2008**, 178, 1083–1089.

17. Musselwhite, L.W.; Andrade, B.B.; Ellenberg, S.S.; Tierney, A.; Belaunzaran-Zamudio, P.F.; Rupert, A.; Lederman, M.M.; Sanne, I.; Sierra Madero, J.G.; Sereti, I. Vitamin D, D-dimer, Interferon  $\gamma$ , and sCD14 Levels are Independently Associated with Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Prospective, International Study. *EBioMedicine* **2016**, 4, 115–123.

18. Haddow, L.J.; Dibben, O.; Moosa, M.-Y.S.; Borrow, P.; Easterbrook, P.J. Circulating inflammatory biomarkers can predict and characterize tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Aids Lond. Engl.* **2011**, 25, 1163–1174.

19. Fishman, J.E.; Saraf-Lavi, E.; Narita, M.; Hollender, E.S.; Ramsinghani, R.; Ashkin, D. Pulmonary tuberculosis in AIDS patients: Transient chest radiographic worsening after initiation of antiretroviral therapy. *AJR Am. J. Roentgenol.* **2000**, 174, 43–49.

20. Valentin, L.; DiNardo, A.; Chiao, E.; Woc-Colburn, L.; Nachiappan, A. Case Report: Tuberculosis IRIS: A mediastinal problem. *F1000Research* **2013**, 2.

21. Narendran, G.; Oliveira-de-Souza, D.; Vinhaes, C.L.; Akrami, K.; Fukutani, K.F.; Banu, K.; Chandrasekaran, P.; Ravichandran, N.; Sereti, I.; Swaminathan, S.; et al. Multifocal tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome—A case report of a complicated scenario. *BMC Infect. Dis.* **2019**, 19, 529.

22. Marais, S.; Scholtz, P.; Pepper, D.J.; Meintjes, G.; Wilkinson, R.J.; Candy, S. Neuroradiological features of the tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.* **2010**, 14, 188–196.

23. Michailidis, C.; Pozniak, A.L.; Mandalia, S.; Basnayake, S.; Nelson, M.R.; Gazzard, B.G. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. *Antivir. Ther.* **2005**, 10, 417–422.

24. Kassa, E.; Enawgaw, B.; Gelaw, A.; Gelaw, B. Effect of anti-tuberculosis drugs on hematological profiles of tuberculosis patients attending at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Hematol.* **2016**, *16*, 1.
25. Havlir, D.V.; Getahun, H.; Sanne, I.; Nunn, P. Opportunities and challenges for HIV care in overlapping HIV and TB epidemics. *JAMA* **2008**, *300*, 423–430.
26. Singanayagam, A.; Sridhar, S.; Dhariwal, J.; Abdel-Aziz, D.; Munro, K.; Connell, D.W.; George, P.M.; Molyneaux, P.L.; Cooke, G.S.; Burroughs, A.K.; et al. A comparison between two strategies for monitoring hepatic function during antituberculous therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2012**, *185*, 653–659.
27. Meintjes, G.; Rangaka, M.X.; Maartens, G.; Rebe, K.; Morroni, C.; Pepper, D.J.; Wilkinson, K.A.; Wilkinson, R.J. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2009**, *48*, 667–676.
28. Ariel Pablos-Méndez, M.D.; Charles, A.; Knirsch, M.D.; Graham Barr, M.D.; Barron, H.; Lerner, M.D.; Thomas, R.; Frieden, M.D. Nonadherence in Tuberculosis Treatment: Predictors and Consequences in New York City. *Am. J. Med.* **1997**, *102*, 164–170.
29. Wells, C.D.; Cegielski, J.P.; Nelson, L.J.; Laserson, K.F.; Holtz, T.H.; Finlay, A.; Castro, K.G.; Weyer, K. HIV Infection and Multidrug-Resistant Tuberculosis—The Perfect Storm. *J. Infect. Dis.* **2007**, *196*, S86–S107.
30. Metcalfe, J.Z.; Makumbirofa, S.; Makamure, B.; Sandy, C.; Bara, W.; Mason, P.; Hopewell, P.C. Xpert(®) MTB/RIF detection of rifampin resistance and time to treatment initiation in Harare, Zimbabwe. *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.* **2016**, *20*, 882–889.
31. Tabriz, N.S.; Skak, K.; Kassayeva, L.T.; Omarkulov, B.K.; Grigolashvili, M.A. Efficacy of the Xpert MTB/RIF Assay in Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Microb. Drug Resist. Larchmt. N* **2020**.
32. Makhado, N.A.; Matabane, E.; Faccin, M.; Pinçon, C.; Jouet, A.; Boutachkourt, F.; Goeminne, L.; Gaudin, C.; Maphalala, G.; Beckert, P.; et al.

Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis in South Africa undetected by WHO-endorsed commercial tests: An observational study. *Lancet Infect. Dis.* **2018**, 18, 1350–1359.

33. Green, H.; Paul, M.; Vidal, L.; Leibovici, L. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2007**, CD005590.

34. Adenis, A.A.; Valdes, A.; Cropet, C.; McCotter, O.Z.; Derado, G.; Couppie, P.; Chiller, T.; Nacher, M. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: A modelling study. *Lancet Infect. Dis.* **2018**, 18, 1150–1159.

35. Maze, M.J.; Bassat, Q.; Feasey, N.A.; Mandomando, I.; Musicha, P.; Crump, J.A. The epidemiology of febrile illness in sub-Saharan Africa: Implications for diagnosis and management. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2018**, 24, 808–814.

36. Goncalves, P.H.; Montezuma-Rusca, J.M.; Yarchoan, R.; Uldrick, T.S. Cancer prevention in HIV-infected populations. *Semin. Oncol.* **2016**, 43, 173–188.

37. WHO|Universal Antiretroviral Therapy (ART) for All HIV-Infected TB Patients. Available online: [https://www.who.int/hiv/topics/tb/art\\_hivpatients/en/](https://www.who.int/hiv/topics/tb/art_hivpatients/en/) (accessed on 5 June 2020).

38. Naidoo, K.; Yende-Zuma, N.; Padayatchi, N.; Naidoo, K.; Jithoo, N.; Nair, G.; Bamber, S.; Gengiah, S.; El-Sadr, W.M.; Friedland, G.; et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy initiation in patients with tuberculosis: Findings from the SAPIt trial. *Ann. Intern. Med.* **2012**, 157, 313–324.

39. Blanc, F.-X.; Sok, T.; Laureillard, D.; Borand, L.; Rekacewicz, C.; Nerrienet, E.; Madec, Y.; Marcy, O.; Chan, S.; Prak, N.; et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* **2011**, 365, 1471–1481.



40. Worodria, W.; Massinga-Loembe, M.; Mazakpwe, D.; Luzinda, K.; Menten, J.; Van Leth, F.; Mayanja-Kizza, H.; Kestens, L.; Mugerwa, R.D.; Reiss, P.; et al. Incidence and predictors of mortality and the effect of tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in a cohort of TB/HIV patients commencing antiretroviral therapy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999 **2011**, 58, 32–37.
41. Haddow, L.J.; Moosa, M.-Y.S.; Mosam, A.; Moodley, P.; Parboosing, R.; Easterbrook, P.J. Incidence, clinical spectrum, risk factors and impact of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in South Africa. *PLoS ONE* **2012**, 7, e40623.
42. Shao, H.J.; Crump, J.A.; Ramadhani, H.O.; Uiso, L.O.; Ole-Nguyaine, S.; Moon, A.M.; Kiwera, R.A.; Woods, C.W.; Shao, J.F.; Bartlett, J.A.; et al. Early versus delayed fixed dose combination abacavir/lamivudine/zidovudine in patients with HIV and tuberculosis in Tanzania. *Aids Res. Hum. Retrovir.* **2009**, 25, 1277–1285.
43. Sinha, S.; Shekhar, R.C.; Singh, G.; Shah, N.; Ahmad, H.; Kumar, N.; Sharma, S.K.; Samantaray, J.C.; Ranjan, S.; Ekka, M.; et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for Indian HIV-Infected individuals with tuberculosis on antituberculosis treatment. *BMC Infect. Dis.* **2012**, 12, 168.
44. Mfinanga, S.G.; Kirenga, B.J.; Chanda, D.M.; Mutayoba, B.; Mthiyane, T.; Yimer, G.; Ezechi, O.; Connolly, C.; Kapotwe, V.; Muwonge, C.; et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): A prospective, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* **2014**, 14, 563–571.
45. Luetkemeyer, A.F.; Kendall, M.A.; Nyirenda, M.; Wu, X.; Ive, P.; Benson, C.A.; Andersen, J.W.; Swindells, S.; Sanne, I.M.; Havlir, D.V.; et al. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in A5221 STRIDE: Timing, severity, and implications for HIV-TB programs. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999 **2014**, 65, 423–428.

46. Agarwal, U.; Kumar, A.; Behera, D.; French, M.A.; Price, P. Tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome in patients infected with HIV: Meningitis a potentially life threatening manifestation. *Aids Res.* **2012**, *9*, 17.
47. Bonnet, M.; Baudin, E.; Jani, I.V.; Nunes, E.; Verhoustraten, F.; Calmy, A.; Bastos, R.; Bhatt, N.B.; Michon, C. Incidence of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and impact on patient outcome. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e84585.
48. Auld, S.C.; Maenetje, P.; Ravimohan, S.; Weissman, D.; Ncube, I.; Mlotshwa, M.; Ratsela, N.; Chase, W.; Vangu, M.-D.-T.; Wallis, R.; et al. Declines in Lung Function After Antiretroviral Therapy Initiation in Adults With Human Immunodeficiency Virus and Tuberculosis: A Potential Manifestation of Respiratory Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2020**, *70*, 1750–1753.
49. Stek, C.; Allwood, B.; Du Bruyn, E.; Buyze, J.; Schutz, C.; Thienemann, F.; Lombard, A.; Wilkinson, R.J.; Meintjes, G.; Lynen, L. The effect of HIV-associated tuberculosis, tuberculosis-IRIS and prednisone on lung function. *Eur. Respir. J.* **2020**, *55*.
50. Walker, N.F.; Meintjes, G.; Wilkinson, R.J. HIV-1 and the immune response to TB. *Future Virol.* **2013**, *8*, 57–80.
51. Bruyn, E.D.; Wilkinson, R.J. The Immune Interaction between HIV-1 Infection and Mycobacterium tuberculosis. *Microbiol. Spectr.* **2016**, *4*.
52. Diedrich, C.R.; Flynn, J.L. HIV-1/mycobacterium tuberculosis coinfection immunology: How does HIV-1 exacerbate tuberculosis? *Infect. Immun.* **2011**, *79*, 1407–1417.
53. Geldmacher, C.; Schuetz, A.; Ngwenyama, N.; Casazza, J.P.; Sanga, E.; Saathoff, E.; Boehme, C.; Geis, S.; Maboko, L.; Singh, M.; et al. Early depletion of Mycobacterium tuberculosis-specific T helper 1 cell responses after HIV-1 infection. *J. Infect. Dis.* **2008**, *198*, 1590–1598.

54. Chaudhry, A.; Das, S.R.; Hussain, A.; Mayor, S.; George, A.; Bal, V.; Jameel, S.; Rath, S. The Nef protein of HIV-1 induces loss of cell surface costimulatory molecules CD80 and CD86 in APCs. *J. Immunol. Baltim. Md* 1950 **2005**, 175, 4566–4574.
55. Puri, R.K.; Leland, P.; Aggarwal, B.B. Constitutive expression of human immunodeficiency virus type 1 tat gene inhibits interleukin 2 and interleukin 2 receptor expression in a human CD4+ T lymphoid (H9) cell line. *Aids Res. Hum. Retrovir.* **1995**, 11, 31–40.
56. Patel, N.R.; Zhu, J.; Tachado, S.D.; Zhang, J.; Wan, Z.; Saukkonen, J.; Koziel, H. HIV impairs TNF-alpha mediated macrophage apoptotic response to *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Immunol. Baltim. Md* 1950 **2007**, 179, 6973–6980.
57. Noursadeghi, M.; Tsang, J.; Miller, R.F.; Straszewski, S.; Kellam, P.; Chain, B.M.; Katz, D.R. Genome-wide innate immune responses in HIV-1-infected macrophages are preserved despite attenuation of the NF-kappa B activation pathway. *J. Immunol. Baltim. Md* 1950 **2009**, 182, 319–328.
58. Naing, C.; Mak, J.W.; Maung, M.; Wong, S.F.; Kassim, A.I.B.M. Meta-analysis: The association between HIV infection and extrapulmonary tuberculosis. *Lung* **2013**, 191, 27–34.
59. Robbins, G.K.; Spritzler, J.G.; Chan, E.S.; Asmuth, D.M.; Gandhi, R.T.; Rodriguez, B.A.; Skowron, G.; Skolnik, P.R.; Shafer, R.W.; Pollard, R.B.; et al. Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2009**, 48, 350–361.
60. Arora, G.; Misra, R.; Sajid, A. Model Systems for Pulmonary Infectious Diseases: Paradigms of Anthrax and Tuberculosis. *Curr. Top. Med. Chem.* **2017**, 17, 2077–2099.
61. Barber, D.L.; Mayer-Barber, K.D.; Antonelli, L.R.V.; Wilson, M.S.; White, S.; Caspar, P.; Hieny, S.; Sereti, I.; Sher, A. Th1-driven immune reconstitution disease in *Mycobacterium avium*-infected mice. *Blood* **2010**, 116, 3485–3493.

62. Barber, D.L.; Andrade, B.B.; McBerry, C.; Sereti, I.; Sher, A. Role of IL-6 in Mycobacterium avium--associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **2014**, *192*, 676–682.
63. Nusbaum, R.J.; Calderon, V.E.; Huante, M.B.; Sutjita, P.; Vijayakumar, S.; Lancaster, K.L.; Hunter, R.L.; Actor, J.K.; Cirillo, J.D.; Aronson, J.; et al. Pulmonary Tuberculosis in Humanized Mice Infected with HIV-1. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 21522.
64. Ravimohan, S.; Tamuhla, N.; Nfanyana, K.; Steenhoff, A.P.; Letlhogile, R.; Frank, I.; MacGregor, R.R.; Gross, R.; Weissman, D.; Bisson, G.P. Robust Reconstitution of Tuberculosis-Specific Polyfunctional CD4+ T-Cell Responses and Rising Systemic Interleukin 6 in Paradoxical Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2016**, *62*, 795–803.
65. Bourgarit, A.; Carcelain, G.; Martinez, V.; Lascoux, C.; Delcey, V.; Gicquel, B.; Vicaut, E.; Lagrange, P.H.; Sereni, D.; Autran, B. Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients. *Aids Lond. Engl.* **2006**, *20*, F1–F7.
66. Wilson, H.; de Jong, B.C.; Peterson, K.; Jaye, A.; Kampmann, B.; Ota, M.O.C.; Sutherland, J.S. Skewing of the CD4(+) T-cell pool toward monofunctional antigen-specific responses in patients with immune reconstitution inflammatory syndrome in The Gambia. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2013**, *57*, 594–603.
67. Chakrabarti, L.A.; Boucherie, C.; Bugault, F.; Cumont, M.-C.; Roussillon, C.; Breton, G.; Patey, O.; Chêne, G.; Richert, L.; Lortholary, O.; et al. Biomarkers of CD4+ T-cell activation as risk factors for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Aids Lond. Engl.* **2014**, *28*, 1593–1602.
68. Lai, R.P.J.; Meintjes, G.; Wilkinson, K.A.; Graham, C.M.; Marais, S.; Van der Plas, H.; Deffur, A.; Schutz, C.; Bloom, C.; Munagala, I.; et al. HIV–tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome is

characterized by Toll-like receptor and inflammasome signalling. *Nat. Commun.* **2015**, 6.

69. Tadokera, R.; Meintjes, G.; Skolimowska, K.H.; Wilkinson, K.A.; Matthews, K.; Seldon, R.; Chegou, N.N.; Maartens, G.; Rangaka, M.X.; Rebe, K.; et al. Hypercytokinaemia accompanies HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Eur. Respir. J.* **2011**, 37, 1248–1259.

70. Conesa-Botella, A.; Meintjes, G.; Coussens, A.K.; van der Plas, H.; Goliath, R.; Schutz, C.; Moreno-Reyes, R.; Mehta, M.; Martineau, A.R.; Wilkinson, R.J.; et al. Corticosteroid therapy, vitamin D status, and inflammatory cytokine profile in the HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2012**, 55, 1004–1011.

71. Elliott, J.H.; Vohith, K.; Saramony, S.; Savuth, C.; Dara, C.; Sarim, C.; Huffam, S.; Oelrichs, R.; Sophea, P.; Saphonn, V.; et al. Immunopathogenesis and diagnosis of tuberculosis and tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome during early antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* **2009**, 200, 1736–1745.

72. Bourgarit, A.; Carcelain, G.; Samri, A.; Parizot, C.; Lafaurie, M.; Abgrall, S.; Delcey, V.; Vicaut, E.; Sereni, D.; Autran, B.; et al. Tuberculosis-associated immune restoration syndrome in HIV-1-infected patients involves tuberculin-specific CD4 Th1 cells and KIR-negative gammadelta T cells. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **2009**, 183, 3915–3923.

73. Haridas, V.; Pean, P.; Jasenosky, L.D.; Madec, Y.; Laureillard, D.; Sok, T.; Sath, S.; Borand, L.; Marcy, O.; Chan, S.; et al. TB-IRIS, T-cell activation, and remodeling of the T-cell compartment in highly immunosuppressed HIV-infected patients with TB. *Aids Lond. Engl.* **2015**, 29, 263–273.

74. Andrade, B.B.; Singh, A.; Narendran, G.; Schechter, M.E.; Nayak, K.; Subramanian, S.; Anbalagan, S.; Jensen, S.M.R.; Porter, B.O.; Antonelli, L.R.; et al. Mycobacterial antigen driven activation of CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup> monocytes is a predictor of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *PLoS Pathog.* **2014**, 10, e1004433.

75. Lawn, S.D.; Wainwright, H.; Orrell, C. Fatal unmasking tuberculosis immune reconstitution disease with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: The role of macrophages. *Aids Lond. Engl.* **2009**, *23*, 143–145.
76. Tran, H.T.T.; Van den Bergh, R.; Vu, T.N.; Laukens, K.; Worodria, W.; Loembé, M.M.; Colebunders, R.; Kestens, L.; De Baetselier, P.; Raes, G.; et al. The role of monocytes in the development of Tuberculosis-associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Immunobiology* **2014**, *219*, 37–44.
77. Tan, D.B.A.; Lim, A.; Yong, Y.K.; Ponnampalavanar, S.; Omar, S.; Kamarulzaman, A.; French, M.A.; Price, P. TLR2-induced cytokine responses may characterize HIV-infected patients experiencing mycobacterial immune restoration disease. *Aids Lond. Engl.* **2011**, *25*, 1455–1460.
78. Marais, S.; Lai, R.P.J.; Wilkinson, K.A.; Meintjes, G.; O’Garra, A.; Wilkinson, R.J. Inflammasome Activation Underlying Central Nervous System Deterioration in HIV-Associated Tuberculosis. *J. Infect. Dis.* **2017**, *215*, 677–686.
79. Tan, H.Y.; Yong, Y.K.; Andrade, B.B.; Shankar, E.M.; Ponnampalavanar, S.; Omar, S.F.S.; Narendran, G.; Kamarulzaman, A.; Swaminathan, S.; Sereti, I.; et al. Plasma interleukin-18 levels are a biomarker of innate immune responses that predict and characterize tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Aids Lond. Engl.* **2015**, *29*, 421–431.
80. Oliver, B.G.; Elliott, J.H.; Price, P.; Phillips, M.; Cooper, D.A.; French, M.A. Tuberculosis after commencing antiretroviral therapy for HIV infection is associated with elevated CXCL9 and CXCL10 responses to Mycobacterium tuberculosis antigens. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **1999** 2012, *61*, 287–292.
81. Tran, H.T.T.; Van den Bergh, R.; Loembé, M.M.; Worodria, W.; Mayanja-Kizza, H.; Colebunders, R.; Mascart, F.; Stordeur, P.; Kestens, L.; De Baetselier, P.; et al. Modulation of the complement system in monocytes contributes to tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Aids Lond. Engl.* **2013**, *27*, 1725–1734.

82. Morlese, J.F.; Orkin, C.M.; Abbas, R.; Burton, C.; Qazi, N.A.; Nelson, M.R.; Imami, N.; Gazzard, B.G. Plasma IL-6 as a marker of mycobacterial immune restoration disease in HIV-1 infection. *Aids Lond. Engl.* **2003**, *17*, 1411–1413.
83. Conradie, F.; Foulkes, A.S.; Ive, P.; Yin, X.; Roussos, K.; Glencross, D.K.; Lawrie, D.; Stevens, W.; Montaner, L.J.; Sanne, I.; 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.* **1999** 2011, *58*, 309–318.
84. Tadokera, R.; Wilkinson, K.A.; Meintjes, G.A.; Skolimowska, K.H.; Matthews, K.; Seldon, R.; Rangaka, M.X.; Maartens, G.; Wilkinson, R.J. Role of the Interleukin 10 Family of Cytokines in Patients With Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated With HIV Infection and Tuberculosis. *J. Infect. Dis.* **2013**, *207*, 1148–1156.
85. Nakiwala, J.K.; Walker, N.F.; Diedrich, C.R.; Worodria, W.; Meintjes, G.; Wilkinson, R.J.; Mayanja-Kizza, H.; Colebunders, R.; Kestens, L.; Wilkinson, K.A.; et al. Neutrophil Activation and Enhanced Release of Granule Products in HIV-TB Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **1999** 2018, *77*, 221–229.
86. Ma, J.; Zhao, F.; Su, W.; Li, Q.; Li, J.; Ji, J.; Deng, Y.; Zhou, Y.; Wang, X.; Yang, H.; et al. Zinc finger and interferon-stimulated genes play a vital role in TB-IRIS following HAART in AIDS. *Pers. Med.* **2018**, *15*, 251–269.
87. Marais, S.; Wilkinson, K.A.; Lesosky, M.; Coussens, A.K.; Deffur, A.; Pepper, D.J.; Schutz, C.; Ismail, Z.; Meintjes, G.; Wilkinson, R.J. Neutrophil-associated central nervous system inflammation in tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2014**, *59*, 1638–1647.
88. Tadokera, R.; Meintjes, G.A.; Wilkinson, K.A.; Skolimowska, K.H.; Walker, N.; Friedland, J.S.; Maartens, G.; Elkington, P.T.G.; Wilkinson, R.J. Matrix metalloproteinases and tissue damage in HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Eur. J. Immunol.* **2014**, *44*, 127–136.

89. Walker, N.F.; Wilkinson, K.A.; Meintjes, G.; Tezera, L.B.; Goliath, R.; Peyper, J.M.; Tadokera, R.; Opondo, C.; Coussens, A.K.; Wilkinson, R.J.; et al. Matrix Degradation in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Associated Tuberculosis and Tuberculosis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Prospective Observational Study. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2017**, *65*, 121–132.

90. Ravimohan, S.; Tamuhla, N.; Steenhoff, A.P.; Letlhogile, R.; Nfanyana, K.; Bellamy, S.L.; MacGregor, R.R.; Gross, R.; Weissman, D.; Bisson, G.P. 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**, *15*, 429–438.

91. Goovaerts, O.; Jennes, W.; Massinga-Loembé, M.; Ondo, P.; Ceulemans, A.; Vereecken, C.; Worodria, W.; Mayanja-Kizza, H.; Colebunders, R.; Kestens, L. Lower Pre-Treatment T Cell Activation in Early- and Late-Onset Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *PLoS ONE* **2015**, *10*.

92. Goovaerts, O.; Massinga-Loembé, M.; Ondo, P.; Ceulemans, A.; Worodria, W.; Mayanja-Kizza, H.; Colebunders, R.; Kestens, L. Increased KLRG1 and PD-1 expression on CD8 T lymphocytes in TB-IRIS. *PLoS ONE* **2019**, *14*.

93. Espinosa, E.; Ormsby, C.E.; Vega-Barrientos, R.S.; Ruiz-Cruz, M.; Moreno-Coutiño, G.; Peña-Jiménez, A.; Peralta-Prado, A.B.; Cantoral-Díaz, M.; Romero-Rodríguez, D.P.; Reyes-Terán, G. Risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome under combination antiretroviral therapy can be aetiology-specific. *Int. J. STD AIDS* **2010**, *21*, 573–579.

94. Pean, P.; Nouhin, J.; Ratana, M.; Madec, Y.; Borand, L.; Marcy, O.; Laureillard, D.; Fernandez, M.; Barré-Sinoussi, F.; Weiss, L.; et al. High Activation of  $\gamma\delta$  T Cells and the  $\gamma\delta$ 2pos T-Cell Subset Is Associated With the Onset of



Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, ANRS 12153 CAPRI NK. *Front. Immunol.* **2019**, 10.

95. Wilkinson, K.A.; Walker, N.F.; Meintjes, G.; Deffur, A.; Nicol, M.P.; Skolimowska, K.H.; Matthews, K.; Tadokera, R.; Seldon, R.; Maartens, G.; et al. Cytotoxic Mediators in Paradoxical HIV–Tuberculosis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *J. Immunol. Author Choice* **2015**, 194, 1748–1754.

96. Walker, N.F.; Opondo, C.; Meintjes, G.; Jhilmeet, N.; Friedland, J.S.; Elkington, P.T.; Wilkinson, R.J.; Wilkinson, K.A. Invariant Natural Killer T-cell Dynamics in Human Immunodeficiency Virus-associated Tuberculosis. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2020**, 70, 1865–1874.

97. Pean, P.; Nerrienet, E.; Madec, Y.; Borand, L.; Laureillard, D.; Fernandez, M.; Marcy, O.; Sarin, C.; Phon, K.; Taylor, S.; 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**, 119, 3315–3320.

98. Simonney, N.; Dewulf, G.; Herrmann, J.-L.; Gutierrez, M.C.; Vicaut, E.; Boutron, C.; Leportier, M.; Lafaurie, M.; Abgrall, S.; Sereni, D.; et al. Anti-PGL-Tb1 responses as an indicator of the immune restoration syndrome in HIV-TB patients. *Tuberc. Edinb. Scotl.* **2008**, 88, 453–461.

99. Sumatoh, H.R.; Oliver, B.G.; Kumar, M.; Elliott, J.H.; Vonthanak, S.; Vun, M.C.; Singh, S.; Agarwal, U.; Kumar, A.; Tan, H.Y.; et al. Mycobacterial antibody levels and immune restoration disease in HIV patients treated in South East Asia. *Biomark. Med.* **2011**, 5, 847–853.

100. Meintjes, G.; Wilkinson, R.J.; Morroni, C.; Pepper, D.J.; Rebe, K.; Rangaka, M.X.; Oni, T.; Maartens, G. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Aids Lond. Engl.* **2010**, 24, 2381–2390.

101. Meintjes, G.; Brust, J.C.M.; Nuttall, J.; Maartens, G. Management of active tuberculosis in adults with HIV. *Lancet HIV* **2019**, 6, e463–e474.

102. Gopalan, N.; Chandrasekaran, P.; Swaminathan, S.; Tripathy, S. Current trends and intricacies in the management of HIV-associated pulmonary tuberculosis. *Aids Res.* **2016**, *13*, 34.
103. Bahr, N.; Boulware, D.R.; Marais, S.; Scriven, J.; Wilkinson, R.J.; Meintjes, G. Central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr. Infect. Dis. Rep.* **2013**, *15*, 583–593.
104. Meintjes, G.; Scriven, J.; Marais, S. Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr. HIV/Aids Rep.* **2012**, *9*, 238–250.
105. Shahani, L.; Hamill, R.J. Therapeutics targeting inflammation in the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Transl. Res. J. Lab. Clin. Med.* **2016**, *167*, 88–103.
106. Marais, S.; Wilkinson, R.J.; Pepper, D.J.; Meintjes, G. Management of patients with the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr. HIV/Aids Rep.* **2009**, *6*, 162–171.
107. Kaplan, J.E.; Benson, C.; Holmes, K.K.; Brooks, J.T.; Pau, A.; Masur, H.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Institutes of Health. HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm. Rep. Morb. Mortal. Wkly. Rep. Recomm. Rep.* **2009**, *58*, 1–207, quiz CE1–4.
108. Tiberi, S.; Carvalho, A.C.C.; Sulis, G.; Vaghela, D.; Rendon, A.; Mello, F.C.d.Q.; Rahman, A.; Matin, N.; Zumla, A.; Pontali, E. The cursed duet today: Tuberculosis and HIV-coinfection. *Presse Medicale Paris Fr.* **1983** 2017, *46*, e23–e39.
109. Blackmore, T.K.; Manning, L.; Taylor, W.J.; Wallis, R.S. Therapeutic use of infliximab in tuberculosis to control severe paradoxical reaction of the brain and lymph nodes. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2008**, *47*, e83–e85.

110. Hardwick, C.; White, D.; Morris, E.; Monteiro, E.F.; Breen, R.A.; Lipman, M. Montelukast in the treatment of HIV associated immune reconstitution disease. *Sex. Trans. Infect.* **2006**, *82*, 513–514.
111. Richaud, C.; Ghosn, J.; Amazzough, K.; Poiree, S.; Lortholary, O. Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody for steroid-dependent TB-IRIS in AIDS. *AIDS Lond. Engl.* **2015**, *29*, 1117–1119.
112. Lwin, N.; Boyle, M.; Davis, J.S. Adalimumab for Corticosteroid and Infliximab-Resistant Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in the Setting of TB/HIV Coinfection. *Open Forum Infect. Dis.* **2018**, *5*.
113. Lee, H.-S.; Lee, Y.; Lee, S.-O.; Choi, S.-H.; Kim, Y.S.; Woo, J.H.; Kim, S.-H. Adalimumab treatment may replace or enhance the activity of steroids in steroid-refractory tuberculous meningitis. *J. Infect. Chemother. Off. J. Jpn. Soc. Chemother.* **2012**, *18*, 555–557.
114. Brunel, A.-S.; Reynes, J.; Tuaille, E.; Rubbo, P.-A.; Lortholary, O.; Montes, B.; Le Moing, V.; Makinson, A. Thalidomide for steroid-dependent immune reconstitution inflammatory syndromes during AIDS. *AIDS Lond. Engl.* **2012**, *26*, 2110–2112.
115. Roberts, M.T.M.; Mendelson, M.; Meyer, P.; Carmichael, A.; Lever, A.M.L. The use of thalidomide in the treatment of intracranial tuberculomas in adults: Two case reports. *J. Infect.* **2003**, *47*, 251–255.
116. Schoeman, J.F.; Fieggen, G.; Seller, N.; Mendelson, M.; Hartzenberg, B. Intractable Intracranial Tuberculous Infection Responsive to Thalidomide: Report of Four Cases. *J. Child. Neurol.* **2016**.
117. John, M.; French, M.A. Exacerbation of the inflammatory response to Mycobacterium tuberculosis after antiretroviral therapy. *Med. J. Aust.* **1998**, *169*, 473–474.
118. Jain, S.; Bajgai, P.; Tigari, B.; Sharma, K.; Sharma, A.; Gupta, V.; Singh, R. Bevacizumab for paradoxical worsening treatment adjunct in HIV patient with choroidal tuberculoma. *J. Ophthalmic Inflamm. Infect.* **2016**, *6*.

119. Lanzafame, M.; Vento, S. Tuberculosis-immune reconstitution inflammatory syndrome. *J. Clin. Tuberc. Mycobact. Dis.* **2016**, *3*, 6–9.
120. Abdool Karim, S.S.; Naidoo, K.; Grobler, A.; Padayatchi, N.; Baxter, C.; Gray, A.L.; Gengiah, T.; Gengiah, S.; Naidoo, A.; Jithoo, N.; et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N. Engl. J. Med.* **2011**, *365*, 1492–1501.
121. Conesa-Botella, A.; Loembé, M.M.; Manabe, Y.C.; Worodria, W.; Mazakpwe, D.; Luzinda, K.; Mayanja-Kizza, H.; Miri, M.; Mbabazi, O.; Koole, O.; et al. Urinary lipoarabinomannan as predictor for the tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **1999** 2011, *58*, 463–468.
122. Crump, J.A.; Wu, X.; Kendall, M.A.; Ive, P.D.; Kumwenda, J.J.; Grinsztejn, B.; Jentsch, U.; Swindells, S. Predictors and outcomes of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia among patients with HIV and tuberculosis co-infection enrolled in the ACTG A5221 STRIDE study. *BMC Infect. Dis.* **2015**, *15*.
123. Bulterys, M.A.; Wagner, B.; Redard-Jacot, M.; Suresh, A.; Pollock, N.R.; Moreau, E.; Denkinger, C.M.; Drain, P.K.; Broger, T. Point-Of-Care Urine LAM Tests for Tuberculosis Diagnosis: A Status Update. *J. Clin. Med.* **2019**, *9*, 111.
124. Oliver, B.G.; Elliott, J.H.; Price, P.; Phillips, M.; Saphonn, V.; Vun, M.C.; Kaldor, J.M.; Cooper, D.A.; French, M.A. Mediators of innate and adaptive immune responses differentially affect immune restoration disease associated with *Mycobacterium tuberculosis* in HIV patients beginning antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* **2010**, *202*, 1728–1737.
125. Silva, C.A.M.; Graham, B.; Webb, K.; Ashton, L.V.; Harton, M.; Luetkemeyer, A.F.; Bokatzian, S.; Almubarak, R.; Mahapatra, S.; Hovind, L.; et al. A pilot metabolomics study of tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.* **2019**, *84*, 30–38.
126. Price, P.; Morahan, G.; Huang, D.; Stone, E.; Cheong, K.Y.M.; Castley, A.; Rodgers, M.; McIntyre, M.Q.; Abraham, L.J.; French, M.A. Polymorphisms in

cytokine genes define subpopulations of HIV-1 patients who experienced immune restoration diseases. *Aids Lond. Engl.* **2002**, 16, 2043–2047.

127. Affandi, J.S.; Kumar, M.; Agarwal, U.; Singh, S.; Price, P. The search for a genetic factor associating with immune restoration disease in HIV patients co-infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Dis. Markers* **2013**, 34, 445–449.

128. de Sá, N.B.R.; Ribeiro-Alves, M.; da Silva, T.P.; Pilotto, J.H.; Rolla, V.C.; Giacoia-Gripp, C.B.W.; Scott-Algara, D.; Morgado, M.G.; Teixeira, S.L.M. Clinical and genetic markers associated with tuberculosis, HIV-1 infection, and TB/HIV-immune reconstitution inflammatory syndrome outcomes. *BMC Infect. Dis.* **2020**, 20, 59.

129. Marais, S.; Meintjes, G.; Pepper, D.J.; Dodd, L.E.; Schutz, C.; Ismail, Z.; Wilkinson, K.A.; Wilkinson, R.J. Frequency, severity, and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2013**, 56, 450–460.

130. Meintjes, G.; Stek, C.; Blumenthal, L.; Thienemann, F.; Schutz, C.; Buyze, J.; Ravinetto, R.; van Loen, H.; Nair, A.; Jackson, A.; et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *N. Engl. J. Med.* **2018**, 379, 1915–1925.

131. Sierra-Madero, J.G.; Ellenberg, S.; Rassool, M.S.; Tierney, A.; Belaunzarán-Zamudio, P.F.; López-Martínez, A.; Piñeirúa-Menéndez, A.; Montaner, L.J.; Azzoni, L.; Benítez, C.R.; et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of a Chemokine Receptor 5 (CCR5) Antagonist to Decrease the Occurrence of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infection: The CADIRIS Study. *Lancet HIV* **2014**, 1, e60–e67.

132. Müller, M.; Wandel, S.; Colebunders, R.; Attia, S.; Furrer, H.; Egger, M. IeDEA Southern and Central Africa Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* **2010**, 10, 251–261.

133. Abay, S.M.; Deribe, K.; Reda, A.A.; Biadgilign, S.; Datiko, D.; Assefa, T.; Todd, M.; Deribew, A. The Effect of Early Initiation of Antiretroviral Therapy

in TB/HIV-Coinfected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Int. Assoc. Provid. Aids Care* **2015**, 14, 560–570.

134. Uthman, O.A.; Okwundu, C.; Gbenga, K.; Volmink, J.; Dowdy, D.; Zumla, A.; Nachega, J.B. Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* **2015**, 163, 32–39.

135. Masur, H.; Brooks, J.T.; Benson, C.A.; Holmes, K.K.; Pau, A.K.; Kaplan, J.E.; National Institutes of Health; Centers for Disease Control and Prevention. HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Updated Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2014**, 58, 1308–1311.

136. Török, M.E.; Yen, N.T.B.; Chau, T.T.H.; Mai, N.T.H.; Phu, N.H.; Mai, P.P.; Dung, N.T.; Chau, N.V.V.; Bang, N.D.; Tien, N.A.; et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)--associated tuberculous meningitis. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2011**, 52, 1374–1383.

137. Asselman, V.; Thienemann, F.; Pepper, D.J.; Boulle, A.; Wilkinson, R.J.; Meintjes, G.; Marais, S. Central Nervous System Disorders after Starting Antiretroviral Therapy in South Africa. *AIDS Lond. Engl.* **2010**, 24.

138. Pepper, D.J.; Marais, S.; Maartens, G.; Rebe, K.; Morroni, C.; Rangaka, M.X.; Oni, T.; Wilkinson, R.J.; Meintjes, G. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: A case series. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2009**, 48, e96–e107.

139. Singh, A.K.; Malhotra, H.S.; Garg, R.K.; Jain, A.; Kumar, N.; Kohli, N.; Verma, R.; Sharma, P.K. Paradoxical reaction in tuberculous meningitis: Presentation, predictors and impact on prognosis. *BMC Infect. Dis.* **2016**, 16, 306.

140. 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**, *21*, 234–239.
141. Vidal, J.E.; Cimerman, S.; Schiavon Nogueira, R.; Bonasser Filho, F.; Sztajn bok, J.; da Silva, P.R.M.; Lins, D.L.M.; Coelho, J.F.G.S. Paradoxical reaction during treatment of tuberculous brain abscess in a patient with AIDS. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* **2003**, *45*, 177–178.
142. Marais, S.; Pepper, D.J.; Schutz, C.; Wilkinson, R.J.; Meintjes, G. Presentation and outcome of tuberculous meningitis in a high HIV prevalence setting. *PLoS ONE* **2011**, *6*, e20077.
143. Nahid, P.; Dorman, S.E.; Alipanah, N.; Barry, P.M.; Brozek, J.L.; Cattamanchi, A.; Chaisson, L.H.; Chaisson, R.E.; Daley, C.L.; Grzemska, M.; et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2016**, *63*, e147–e195.
144. Prasad, K.; Singh, M.B.; Ryan, H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2016**, *4*, CD002244.
145. Seddon, J.A.; Tugume, L.; Solomons, R.; Prasad, K.; Bahr, N.C. The current global situation for tuberculous meningitis: Epidemiology, diagnostics, treatment and outcomes. *Wellcome Open Res.* **2019**, *4*.
146. Heemskerk, A.D.; Bang, N.D.; Mai, N.T.H.; Chau, T.T.H.; Phu, N.H.; Loc, P.P.; Chau, N.V.V.; Hien, T.T.; Dung, N.H.; Lan, N.T.N.; et al. Intensified Antituberculosis Therapy in Adults with Tuberculous Meningitis. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *374*, 124–134.
147. Thwaites, G.E.; Nguyen, D.B.; Nguyen, H.D.; Hoang, T.Q.; Do, T.T.O.; Nguyen, T.C.T.; Nguyen, Q.H.; Nguyen, T.T.; Nguyen, N.H.; Nguyen, T.N.L.; et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351*, 1741–1751.

148. Meintjes, G.; Skolimowska, K.H.; Wilkinson, K.A.; Matthews, K.; Tadokera, R.; Conesa-Botella, A.; Seldon, R.; Rangaka, M.X.; Rebe, K.; Pepper, D.J.; et al. Corticosteroid-modulated immune activation in the tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2012**, *186*, 369–377.
149. Schoeman, J.F.; Springer, P.; van Rensburg, A.J.; Swanevelder, S.; Hanekom, W.A.; Haslett, P.A.J.; Kaplan, G. Adjunctive thalidomide therapy for childhood tuberculous meningitis: Results of a randomized study. *J. Child. Neurol.* **2004**, *19*, 250–257.
150. Lawn, S.D.; Myer, L.; Bekker, L.-G.; Wood, R. Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub-Saharan Africa: Impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control. *AIDS Lond. Engl.* **2006**, *20*, 1605–1612.
151. Worodria, W.; Massinga-Loembe, M.; Mayanja-Kizza, H.; Namaganda, J.; Kambugu, A.; Manabe, Y.C.; Kestens, L.; Colebunders, R. Antiretroviral treatment-associated tuberculosis in a prospective cohort of HIV-infected patients starting ART. *Clin. Dev. Immunol.* **2011**, 2011, 758350.
152. Hermans, S.M.; Kiragga, A.N.; Schaefer, P.; Kambugu, A.; Hoepelman, A.I.M.; Manabe, Y.C. Incident tuberculosis during antiretroviral therapy contributes to suboptimal immune reconstitution in a large urban HIV clinic in sub-Saharan Africa. *PLoS ONE* **2010**, *5*, e10527.
153. Breen, R.A.M.; Smith, C.J.; Cropley, I.; Johnson, M.A.; Lipman, M.C.I. Does immune reconstitution syndrome promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy? *AIDS Lond. Engl.* **2005**, *19*, 1201–1206.
154. Manabe, Y.C.; Breen, R.; Perti, T.; Girardi, E.; Sterling, T.R. Unmasked tuberculosis and tuberculosis immune reconstitution inflammatory disease: A disease spectrum after initiation of antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* **2009**, *199*, 437–444.



155. Baalwa, J.; Mayanja-Kizza, H.; Kanya, M.R.; John, L.; Kambugu, A.; Colebunders, R. Worsening and unmasking of tuberculosis in HIV-1 infected patients after initiating highly active anti-retroviral therapy in Uganda. *Afr. Health Sci.* **2008**, *8*, 190–195.
156. Murdoch, D.M.; Venter, W.D.F.; Feldman, C.; Van Rie, A. Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: A prospective study. *AIDS Lond. Engl.* **2008**, *22*, 601–610.
157. Valin, N.; Pacanowski, J.; Denoëud, L.; Lacombe, K.; Lalande, V.; Fonquernie, L.; Girard, P.-M.; Meynard, J.-L. Risk factors for “unmasking immune reconstitution inflammatory syndrome” presentation of tuberculosis following combination antiretroviral therapy initiation in HIV-infected patients. *Aids Lond. Engl.* **2010**, *24*, 1519–1525.
158. Mtei, L.; Matee, M.; Herfort, O.; Bakari, M.; Horsburgh, C.R.; Waddell, R.; Cole, B.F.; Vuola, J.M.; Tvaroha, S.; Kreiswirth, B.; et al. High rates of clinical and subclinical tuberculosis among HIV-infected ambulatory subjects in Tanzania. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2005**, *40*, 1500–1507.
159. Oni, T.; Burke, R.; Tsekela, R.; Bangani, N.; Seldon, R.; Gideon, H.P.; Wood, K.; Wilkinson, K.A.; Ottenhoff, T.H.M.; Wilkinson, R.J. High prevalence of subclinical tuberculosis in HIV-1-infected persons without advanced immunodeficiency: Implications for TB screening. *Thorax* **2011**, *66*, 669–673.
160. Bell, L.C.K.; Pollara, G.; Pascoe, M.; Tomlinson, G.S.; Lehloenyha, R.J.; Roe, J.; Meldau, R.; Miller, R.F.; Ramsay, A.; Chain, B.M.; et al. In Vivo Molecular Dissection of the Effects of HIV-1 in Active Tuberculosis. *PLoS Pathog.* **2016**, *12*, e1005469.
161. Wilkinson, K.A.; Meintjes, G.; Seldon, R.; Goliath, R.; Wilkinson, R.J. Immunological characterisation of an unmasking TB-IRIS case. *South. Afr. Med. J. Suid-Afr. Tydskr. Vir Geneesk.* **2012**, *102*, 512–517.
162. Cresswell, F.V.; Bangdiwala, A.S.; Meya, D.B.; Bahr, N.C.; Vidal, J.E.; Török, M.E.; Thao, L.T.P.; Thwaites, G.E.; Boulware, D.R. Absence of cerebrospinal fluid pleocytosis in tuberculous meningitis is a common occurrence in

HIV co-infection and a predictor of poor outcomes. *Int. J. Infect. Dis. Ijid Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.* **2018**, 68, 77–78.

163. Ellis, J.; Cresswell, F.V.; Rhein, J.; Ssebambulidde, K.; Boulware, D.R. Cryptococcal Meningitis and Tuberculous Meningitis Co-infection in HIV-Infected Ugandan Adults. *Open Forum Infect. Dis.* **2018**, 5, ofy193.

164. Walker, N.F.; Stek, C.; Wasserman, S.; Wilkinson, R.J.; Meintjes, G. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: Recent advances in clinical and pathogenesis research. *Curr. Opin. HIV AIDS* **2018**, 13, 512–521.

165. Rangaka, M.X.; Wilkinson, R.J.; Glynn, J.R.; Boulle, A.; van Cutsem, G.; Goliath, R.; Mathee, S.; Maartens, G. Effect of Antiretroviral Therapy on the Diagnostic Accuracy of Symptom Screening for Intensified Tuberculosis Case Finding in a South African HIV Clinic. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2012**, 55, 1698–1706.

166. Pathmanathan, I.; Dokubo, E.K.; Shiraishi, R.W.; Agolory, S.G.; Auld, A.F.; Onotu, D.; Odafe, S.; Dalhatu, I.; Abiri, O.; Debem, H.C.; et al. Incidence and predictors of tuberculosis among HIV-infected adults after initiation of antiretroviral therapy in Nigeria, 2004-2012. *PLoS ONE* **2017**, 12, e0173309.

167. Overton, K.; Varma, R.; Post, J.J. Comparison of Interferon- $\gamma$  Release Assays and the Tuberculin Skin Test for Diagnosis of Tuberculosis in Human Immunodeficiency Virus: A Systematic Review. *Tuberc. Respir. Dis.* **2018**, 81, 59–72.

168. Fisk, T.L.; Hon, H.-M.; Lennox, J.L.; Fordham von Reyn, C.; Horsburgh, C.R. Detection of latent tuberculosis among HIV-infected patients after initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Lond. Engl.* **2003**, 17, 1102–1104.

169. Bjerrum, S.; Schiller, I.; Dendukuri, N.; Kohli, M.; Nathavitharana, R.R.; Zwerling, A.A.; Denkinger, C.M.; Steingart, K.R.; Shah, M. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in people living with HIV. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2019**, 10, CD011420.

170. Lateral Flow Urine Lipoarabinomannan Assay (LF-LAM) for the Diagnosis of Active Tuberculosis in People Living with HIV. Available online: <http://www.who.int/tb/publications/2019/LAMPolicyUpdate2019/en/> (accessed on 5 June 2020).

171. Lawn, S.D.; Kerkhoff, A.D.; Burton, R.; Schutz, C.; Boulle, A.; Vogt, M.; Gupta-Wright, A.; Nicol, M.P.; Meintjes, G. Diagnostic accuracy, incremental yield and prognostic value of Determine TB-LAM for routine diagnostic testing for tuberculosis in HIV-infected patients requiring acute hospital admission in South Africa: A prospective cohort. *BMC Med.* **2017**, *15*, 67.

172. d'Elia, A.; Evans, D.; McNamara, L.; Berhanu, R.; Sanne, I.; Lönnemark, E. Predictive and prognostic properties of TB-LAM among HIV-positive patients initiating ART in Johannesburg, South Africa. *Pan Afr. Med. J.* **2015**, *22*, 4.

173. Horne, D.J.; Kohli, M.; Zifodya, J.S.; Schiller, I.; Dendukuri, N.; Tollefson, D.; Schumacher, S.G.; Ochodo, E.A.; Pai, M.; Steingart, K.R. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2019**, *6*, CD009593.

174. Kohli, M.; Schiller, I.; Dendukuri, N.; Dheda, K.; Denkinger, C.M.; Schumacher, S.G.; Steingart, K.R. Xpert® MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2018**, *8*, CD012768.

175. Cresswell, F.V.; Ellis, J.; Kagimu, E.; Bangdiwala, A.S.; Okirwoth, M.; Mugumya, G.; Rutakingirwa, M.; Kasibante, J.; Quinn, C.M.; Ssebambulidde, K.; et al. Standardized Urine-Based Tuberculosis (TB) Screening With TB-Lipoarabinomannan and Xpert MTB/RIF Ultra in Ugandan Adults With Advanced Human Immunodeficiency Virus Disease and Suspected Meningitis. *Open Forum Infect. Dis.* **2020**, *7*, ofaa100.

176. WHO Guidelines for Managing Advanced HIV Disease and Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy. Available

online: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/advanced-HIV-disease/en/> (accessed on 18 June 2020).

177. Durovni, B.; Cavalcante, S. Preventive therapy for HIV-associated tuberculosis. *Curr. Opin. HIV AIDS* **2018**, *13*, 507–511.

178. Hakim, J.; Musiime, V.; Szubert, A.J.; Mallewa, J.; Siika, A.; Agutu, C.; Walker, S.; Pett, S.L.; Bwakura-Dangarembizi, M.; Lugemwa, A.; et al. Enhanced Prophylaxis plus Antiretroviral Therapy for Advanced HIV Infection in Africa. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *377*, 233–245.

179. Grant, A.D.; Charalambous, S.; Tlali, M.; Karat, A.S.; Dorman, S.E.; Hoffmann, C.J.; Johnson, S.; Vassall, A.; Churchyard, G.J.; Fielding, K.L. Algorithm-guided empirical tuberculosis treatment for people with advanced HIV (TB Fast Track): An open-label, cluster-randomised trial. *Lancet HIV* **2020**, *7*, e27–e37.

180. Blanc, F.-X.; Badje, A.D.; Bonnet, M.; Gabillard, D.; Messou, E.; Muzoora, C.; Samreth, S. systematic vs test-guided tuberculosis treatment: Data of the statis randomized trial. CROI Conf. 2020.

Додаток 1

## ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА

*Наукові праці, у яких опубліковані основні результати дисертації*

1. van der Werf MJ, Chechulin Y, Yegorova OB, Marcinuk T, Stopolyanskiy A, Voloschuk V, et al. Health care seeking behaviour for tuberculosis symptoms in Kiev City, Ukraine. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* 2006. 10(4): p. 390-395. (Здобувач приймав участь у обстеженні і лікуванні хворих, роботі з медичною документацією, спільно зі співавторами підготував статтю до друку)
2. В.І. Петренко, О.В. Панасюк, Г.В. Радиш, С.М. Антоняк, О.Б. Голуб, Л.І. Гетьман, А.С. Євдокимов, Л.А. Коломійчук, Я.В. Лопатіна, Л.С. Ничипоренко, Т.В. Супруненко, О.В. Стополянський. Залишкові зміни після вилікування

- мультирезистентного туберкульозу і туберкульозу із розширеною резистентністю у ВІЛ-позитивних осіб.// Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція. - № 4. - (39) - 2019. - С 15 – 23. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2019-4-15> (Здобувач приймав участь у обстеженні і лікуванні хворих, роботі з медичною документацією, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформульовано спільно зі співавторами, підготував статтю до друку спільно зі співавторами)
3. Петренко В.І., Бондаренко Я.В., Галан І.О., Кравченко В.В., Карташова С.В., Стополянська Л.В. Туберкульозний менінгіт, як прояв туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Клінічна та профілактична медицина 2021 г. – № 1 (15). – С. 100. (Здобувач приймав участь у обстеженні і лікуванні хворих, роботі з медичною документацією, виконав аналіз та статистично опрацював результати, сформулював висновки, підготував статтю до друку)
  4. Stopolyansky O.V. Petrenko V.I., Prediction of adverse effects of TB meningitis treatment in HIV-infected patients with IRIS Матеріали міжнародної конференції “The current state of development of world science: characteristics and features” 4June, 2021, Lisbon, Portuguese Republic, vol 2, p 119 (Здобувач приймав участь у обстеженні і лікуванні хворих, роботі з медичною документацією, виконав аналіз та статистично опрацював результати, сформулював висновки, підготував статтю до друку)
  5. Петренко В.І., Стополянський О.В., Бондаренко Я.В., Галан І.О., Кравченко В.В., Карташова С.В., Стополянська Л.В. Туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів: сучасний стан проблеми // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2021. – № 1 (44). – С. 87-94. DOI: <https://doi.org/10.30978/TB2021-1-87>. (Здобувач приймав участь у обстеженні і лікуванні хворих, роботі з медичною документацією, виконав аналіз та статистично опрацював результати, сформулював висновки, підготував статтю до друку)

6. Petrenko V.I., Stopolyansky O.V., Bondarenko Ya.V., Galan I.O., Potaychuk V.I., Kravchenko V.V, Kartashova S.V., Stopolyanska L.V. Risk factors for lethal outcome in tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome with tuberculous lesions of the central nervous system // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2021. – № 2 (45). – С. 15-19. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2021-2-15> (Здобувач приймав участь у обстеженні і лікуванні хворих, роботі з медичною документацією, виконав аналіз та статистично опрацював результати, сформулював висновки, підготував статтю до друку)
7. Stopolyansky O.V. Predicting the Risk of Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (TB-IRIS) in HIV-Infected Patients with CNS Tuberculosis Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2023. – № 3 (54). – С. 50-53. DOI: <https://doi.org/10.30978/TB-2023-3-50> (Здобувач приймав участь у обстеженні і лікуванні хворих, роботі з медичною документацією, виконав аналіз та статистично опрацював результати, сформулював висновки, підготував статтю до друку)