



# ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ МЕНИНГИТ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ ТУБЕРКУЛЕЗА И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, НАЧАВШИХ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Е. В. КОРЖ<sup>1</sup>, Н. А. ПОДЧОС<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк, Украина

<sup>2</sup>Республиканская клиническая туберкулезная больница, г. Донецк, Украина

**Цель исследования:** изучить особенности течения туберкулезного менингита (ТМ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией после начала антиретровирусной терапии (АРТ) и оценить их влияние на прогноз заболевания.

**Материалы и методы.** Обследовано 58 больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, у которых после начала АРТ возникло обострение/развитие ТМ. Средний возраст составлял  $36,0 \pm 1,4$  года, мужчин было 45 (77,6%). Выделили следующие группы: 25 пациентов, которые поступили в отделение с диагнозом ТМ, начали лечение, и после присоединения АРТ у них возникло ухудшение течения менингита (I группа); 17 больных, которые получали противотуберкулезные препараты (ПТП) по поводу туберкулеза других локализаций и у которых после начала АРТ произошло обострение туберкулезного процесса с развитием ТМ (II группа); 16 пациентов, начавших АРТ на догоспитальном этапе без установленного ранее диагноза туберкулеза, у которых ТМ стал одним из первых проявлений активного туберкулезного процесса (III группа).

**Результаты.** Обострение ранее леченного ТМ возникало в период от 3 до 62 дней (медиана 13,0), что рассматривалось как проявление синдрома восстановления иммунной системы. У 20 (80,0%) больных удалось добиться стабилизации состояния в период от 30 до 278 дней (медиана 120,0), 4 (16,0%) человека умерли от прогрессирования менингита. ТМ, возникший впервые после начала АРТ у больных, принявших накануне от 12 до 150 (медиана 40,5) доз ПТП, развивался в сроки от 5 до 90 дней (медиана 24) и сопровождался высокой летальностью (76,5%), одной из причин которой могла быть лекарственная устойчивость МБТ. Из 16 больных, у которых ТМ развился после начала АРТ в амбулаторных условиях, у 12 (75,0%) перед началом лечения нельзя было исключить активный туберкулез. Симптомы менингита появлялись через 4-63 дня (медиана 28,5), летальность достигала 87,5%, одной из причин могла быть устойчивость МБТ.

**Ключевые слова:** туберкулезный менингит, антиретровирусная терапия

**Для цитирования:** Корж Е. В., Подчос Н. А. Туберкулезный менингит у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, начавших антиретровирусную терапию: особенности течения и прогноз // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 5-10. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-5-10>

## TUBERCULOUS MENINGITIS IN PATIENTS WITH CONCURRENT TUBERCULOSIS AND HIV INFECTION WHO HAVE STARTED ANTIRETROVIRAL THERAPY: THE SPECIFIC COURSE AND PROGNOSIS

E. V. KORZH<sup>1</sup>, N. A. PODCHOS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

<sup>2</sup>Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk, Ukraine

**The objective:** to study the course of tuberculous meningitis (TM) in patients with HIV infection after the initiation of antiretroviral therapy (ART) and evaluate their effect on the outcome prognosis.

**Subjects and methods.** 58 patients with concurrent tuberculosis and HIV infection were examined, in whom, after initiation of ART, TM exacerbated or developed. The mean age made  $36.0 \pm 1.4$  years; there were 45 men (77.6%). The following groups were identified: 25 patients who were admitted with diagnosis of TM and started treatment; and after ART initiation, they experienced a worsening of meningitis course of (Group I); 17 patients who received anti-tuberculosis drugs for tuberculosis in other sites and in whom, after ART initiation, the course of tuberculosis worsened and TM developed (Group II); 16 patients who started ART at the pre-hospital stage without a previously diagnosed tuberculosis, in whom TM was one of the first manifestations of active tuberculosis (Group III).

**Results.** Exacerbation of previously treated TM occurred in the period from 3 to 62 days (median 13.0), which was considered as a manifestation of the immune system restoration syndrome. In 20 (80.0%) patients, stabilization was achieved in the period from 30 to 278 days (median 120.0), 4 (16.0%) people died due to progression of meningitis. TM, which began for the first time after ART in patients who had taken 12 to 150 (median 40.5) doses of anti-TB drugs, developed within 5 to 90 days (median 24) and was associated with high mortality (76.5%), which could be due to drug resistance. Of the 16 patients in whom TM developed after the start of ART on an outpatient basis, active tuberculosis could not be excluded in 12 (75.0%) of them before starting treatment. Symptoms of meningitis appeared in 4-63 days (median 28.5), mortality reached 87.5%, one of the reasons could be drug resistance.

**Key words:** tuberculosis meningitis, antiretroviral therapy

**For citations:** Korzh E.V., Podchos N.A. Tuberculous meningitis in patients with concurrent tuberculosis and HIV infection who have started antiretroviral therapy: the specific course and prognosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 9, P. 5-10. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-5-10>

## Материалы и методы

Важную роль в лечении пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ-и), помимо антимикобактериальной, играет антиретровирусная терапия (АРТ), присоединение которой, по современным представлениям, повышает выживаемость пациентов [5, 8, 9]. Туберкулезный менингит (ТМ) на фоне ВИЧ-инфекции является проявлением генерализованного туберкулеза, характеризуется злокачественным течением и неблагоприятным прогнозом, однако при условии стабилизации состояния больного на фоне противотуберкулезного лечения назначение антиретровирусных препаратов повышает частоту благоприятного исхода [1, 3, 7]. С другой стороны, начало АРТ несет в себе риск развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (СВИС), вероятность которого значительно возрастает при развитии тяжелого иммунодефицита [5, 12]. Несмотря на клиническую и патофизиологическую неоднородность, ключевые особенности СВИС заключаются в ухудшении состояния пациента в период от первых дней до нескольких месяцев после начала АРТ с возникновением локализованного участка воспалительного процесса с системным воспалительным ответом или без него [10, 12]. Это находит свое отражение как в ухудшении течения ранее диагностированного и пролеченного ТМ, что получило название «парадоксального СВИС», так и в развитии туберкулеза нервной системы впервые после начала АРТ на фоне предшествующей антимикобактериальной терапии или без нее [3, 11]. Развитие не проявляющихся ранее оппортунистических инфекций после начала АРТ известно в литературе как «демаскирующий СВИС», и, хотя четкие критерии его диагностики отсутствуют, считается, что при туберкулез-ассоциированном СВИС парадоксальный встречается чаще, чем демаскирующий [5, 10]. Обострение/развитие туберкулеза можно рассматривать как результат СВИС при исключении других причин, способствующих прогрессированию процесса, таких как наличие лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), низкой приверженности пациентов к лечению, непереносимости препаратов, признаков инфекции до начала АРТ. Оценка прогноза СВИС-ассоциированного ТМ колеблется от абсолютно пессимистичной до декларирующей относительно невысокие показатели смертности, однако большинство исследователей делают вывод о его злокачественном течении [3, 9, 11]. Очевидно, что расхождения во мнении в немалой степени обусловлены особенностями преморбидного фона пациентов и различными условиями, при которых была начата АРТ.

Цель исследования: изучить особенности течения ТМ у пациентов с ВИЧ-инфекцией после начала АРТ и оценить их влияние на прогноз заболевания.

Обследовано 58 пациентов с ТБ/ВИЧ-и, которые начали АРТ и у которых в последующие 3 мес. диагностировали обострение/развитие ТМ. Туберкулезную этиологию менингита устанавливали с учетом данных микробиологического исследования ликвора, компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга, результатов теста GeneXpert MBT/Rif (GeneXpert) в ликворе, клиничко-лабораторной картины заболевания, наличия туберкулеза других локализаций [4, 6]. В 27/58 (46,5%) случаях диагноз туберкулеза нервной системы подтвержден на аутопсии. В исследование включали пациентов с подтвержденным ТМ. Средний возраст больных составлял  $36,0 \pm 1,4$  года, преобладали лица мужского пола – 45/58 (77,6%) человек.

Пациентов разделили на группы: 25 пациентов, которые поступали в отделение с диагнозом ТМ, начинали лечение, и после присоединения АРТ у них возникало обострение менингита (I группа); 17 пациентов, которые перед началом АРТ получали противотуберкулезные препараты (ПТП) по поводу туберкулеза других локализаций и у которых ТМ возник впервые в результате ухудшения течения туберкулезного процесса после начала АРТ (II группа); 16 пациентов, начавших АРТ на догоспитальном этапе без установленного ранее диагноза туберкулеза, у которых ТМ стал одним из первых проявлений активного туберкулезного процесса (III группа).

Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи пакета MedStat (лицензионная копия № MS 000029), результаты представляли в виде медианы, наличие различий по количественным показателям определяли методом Вилкоксона – Манна – Уитни, качественным – точным методом Фишера [2].

## Результаты исследования

В I группе пациентов диагноз ТМ (менингоэнцефалита) верифицирован в 1-е сут после госпитализации в отделение, у 24/25 (96,0%) пациентов одновременно диагностировали туберкулез легких (чаще диссеминированный) и поражение других внутренних органов (табл.). У 1 больного имел место изолированный ТМ. Ликвор исследовали у 13/25 (52,0%) пациентов, кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) микроскопически найдены у 1 (7,7%) больного, у 1 пациента получена культура МБТ, у 1 – ДНК МБТ обнаружена методом GeneXpert. Все больные имели выраженное угнетение иммунитета: количество CD4 колебалось в пределах 2-162 кл/мкл (медиана 33,0 кл/мкл), а у 23/25 (92,0%) человек было ниже 100 кл/мкл.

Обращало на себя внимание редкое развитие деструкций в легких. В I группе бактериологическое

**Таблица. Характеристика обследованных групп пациентов**

Table. Characteristics of examined groups of patients

Показатели	I группа, n = 25 абс. (%)	II группа, n = 17 абс. (%)	III группа, n = 16 абс. (%)
Диссеминация в легких	18 (72,0)	8 (47,1)	14 (87,5)*
Инфильтраты в легких	6 (24,0)	9 (52,9)	2 (12,5)
Деструкции в легких	4 (16,0)	5 (29,4)	4 (25,0)
Поражение лимфоузлов	12 (48,0)	12 (70,6)	12 (75,0)
Серозиты	6 (24,0)	5 (29,4)	3 (18,7)
Проведены ТЛЧ МБТ	7 (28,0)	10 (52,8)	3 (18,7)
мультирезистентность	–	3 (30,0)	2 (66,7)
рифампицин-устойчивость	1 (14,3)	–	–
изониазид-устойчивость	1 (14,3)	1 (10,0)	–

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению со II группой,  $p = 0,037$ ;

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

исследование мокроты провели у 19/25 (76,0%) больных, у остальных материал собрать не удалось. Частота бактериовыделения составила 9/19 (47,4%) случаев, в том числе в 7 (36,8%) случаях выделена культура МБТ и проведены тесты лекарственной чувствительности (ТЛЧ). По данным ТЛЧ случаев с МЛУ МБТ не выявлено, у 1 больного диагностирован рифампицин-устойчивый туберкулез (с сохраненной чувствительностью к изониазиду) и у 1 – изониазид-устойчивый туберкулез (с сохраненной чувствительностью к рифампицину).

Больные I группы перед началом АРТ приняли от 16 до 150 доз (медиана – 42) ПТП 1-го ряда (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол) в интенсивной фазе (ИФ), 4/25 (16,0%) пациентам по жизненным показаниям для усиления антимикобактериальной химиотерапии дополнительно назначали инъекционные аминогликозиды и фторхинолоны. За этот период происходило уменьшение интоксикации и симптомов менингита, достигалась хорошая переносимость ПТП, что давало возможность начать лечение ВИЧ-инфекции. АРТ назначали при высокой приверженности к лечению, схемы включали два нуклеозидных и один нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

Ухудшение состояния в виде повышения температуры тела до 38,5–39,0°C, усиления неврологической симптоматики и изменений в ликворе возникло у всех больных в период от 3 до 62 дней (медиана 13,0), что расценивали как развитие парадоксального СВИС. Пациентам не прерывали противотуберкулезное лечение и АРТ, дополнительно назначали глюкокортикоидные гормоны (дексаметазон от 8,0 до 12,0 мг/сут), противоотечную и дезинтоксикационную терапию. В результате у 20/25 (80,0%) больных удалось добиться полной стабилизации состояния в период от 30 до 278 дней (медиана 120,0), все они выписаны для продолжения лечения в амбулаторных условиях (18 – в под-

держивающей фазе противотуберкулезной терапии (ПТТ), 2 – по индивидуальной схеме ПТТ). Умерла от прогрессирования ТМ 4/25 (16,0%) человека, 1 больной переведен в другое лечебное учреждение, его судьба не известна. Таким образом, госпитальная летальность от парадоксального СВИС в виде обострения предварительно диагностированного и леченного ТМ составила 16,0%.

Все пациенты II группы (17 человек) поступали в противотуберкулезное отделение с диагнозом «туберкулез легких», который часто сочетался с поражением лимфатических узлов (внутригрудных, периферических) и других внутренних органов. У всех наблюдалась глубокая иммуносупрессия: уровень CD4 составлял 9–158 кл/мкл (медиана 36). Ликвор исследовали у 9/17 (52,9%) человек, у 8 (88,9%) МБТ не обнаружена, у 1 пациента методом GeneXpert выявлены ДНК МБТ и определена чувствительность к рифампицину. Рентгенологически более чем у половины больных в легких определялись инфильтраты с деструкциями. Мокроту исследовали у всех, у 13/17 (76,5%) выявили бактериовыделение, в том числе у 13 выделена культура МБТ. ТЛЧ выполнены у 11/13 (84,6%), чувствительность МБТ к ПТП была сохранена у 7 (63,6%) пациентов, у 3 (27,3%) – диагностировали МЛУ МБТ, что могло стать причиной прогрессирования процесса. Из 3 пациентов с верифицированной МЛУ МБТ до результатов ТЛЧ 1 больному ввиду тяжести состояния с первых дней лечения к препаратам 1-го ряда присоединили канамицин и левофлоксацин, еще 1 пациент получал стандартную схему препаратов 2-го ряда по поводу риска МЛУ МБТ (по данным GeneXpert), еще 1 пациент начал АРТ после приема 43 доз ПТП 1-го ряда. Еще 1 пациент успешно пролечен ПТП 1-го ряда (140 доз), однако после начала АРТ произошли ухудшение состояния и развитие ТМ, из мокроты высеяны МБТ, устойчивые к изониазиду. Лечение было скорректировано. С самого начала ПТТ 3 из 17 (17,6%) пациентов по жизненным показаниям к ПТП 1-го ряда добавляли инъекционный аминогликозид и фторхинолон. Перед началом АРТ пациенты приняли от 12 до 150 доз ПТП (медиана 41,0).

После достижения стабилизации состояния и хорошей переносимости препаратов при формировании высокой приверженности к лечению начинали АРТ по вышеуказанной схеме. Ухудшение состояния в виде прогрессирования туберкулезного процесса с развитием ранее отсутствовавшего ТМ возникало в период от 3 до 190 дней, медиана 23 дня. В данной группе главным проявлением ТМ было появление головной боли, нарушений сознания, менингеальных знаков, характерных изменений в ликворе. Повышение температуры тела от 37,5 до 39,5°C наблюдалось у 9/17 (52,9%) человек. Во II группе, несмотря на проведение интенсивной ПТТ и патогенетической терапии, летальный исход наступил у 13 из 17 человек, госпитальная

летальность составила 76,5%. У всех умерших лиц наличие ТМ подтверждено на аутопсии, у 2 (11,7%) человек помимо туберкулезного лептоменингита в головном мозге обнаружены множественные токсоплазмозные абсцессы, не диагностированные ранее, что, очевидно, негативным образом повлияло на исход заболевания. Оставшиеся 4 пациента успешно завершили ИФ химиотерапии и были выписаны для продолжения лечения в амбулаторных условиях. Из них у 2 по данным ТЛЧ чувствительность МБТ к ПТП 1-го ряда была сохранена, у 2 – посев роста не дал, но схемы лечения с первых дней были усилены инъекционным аминогликозидом и фторхинолоном. Очевидно, что во II группе больных одной из причин обострения туберкулеза и высокой летальности была устойчивость МБТ к различным сочетаниям ПТП, что не позволяет отнести данные случаи к проявлениям СВИС, но начало АРТ могло сыграть роль триггерного фактора в прогрессирующей специфического процесса и развитии ТМ.

Следующую (III) группу составили пациенты (16 человек), у которых туберкулез, в том числе ТМ, развился после начала АРТ в амбулаторных условиях без предварительно установленного диагноза туберкулеза. Лечение назначалось врачами-инфекционистами местных кабинетов доверия и Донецкого центра СПИДа. Изучение анамнеза показало, что у всех пациентов наблюдалась тяжелая иммуносупрессия, количество CD4 находилось в пределах 9-151 кл/мкл в абсолютных значениях и 3,4-13,0% в относительном содержании, медианы соответствующих показателей составляли 40,0 кл/мкл и 3,8%. Клинически на момент начала АРТ не имели жалоб 4/16 (25,0%) больных, неврологические нарушения (головная боль, светобоязнь, онемение конечностей) отмечали 2 (12,5%) больных, постоянные или периодические подъемы температуры тела были у 10 (62,5%) человек, снижение массы тела – у 5 (31,2%) человек, кашель с мокротой – у 7 (43,7%) человек. Несмотря на указанные жалобы, никому из пациентов не была выполнена спиральная компьютерная томография органов грудной клетки (ОГК). Рентгенографию ОГК выполнили всем пациентам, из них 8/16 (50,0%) больным за 1-6 мес., остальным – за 1-4 нед. до начала АРТ. Изучение архивных рентгенограмм показало, что нормальная картина ОГК определялась у 6/16 (37,5%) пациентов, у 7 (43,7%) человек было усиление легочного рисунка в виде мелкочаечистой «сетки», у 4 (25,0%) – расширение тени корней за счет умеренного увеличения внутригрудных лимфоузлов. При детальном рассмотрении у 2 (12,5%) пациентов в верхних отделах легких обнаружены единичные милиарные высыпания, не замеченные на догоспитальном этапе, еще 2 больных до начала АРТ лечились от «пневмонии» без полного клинико-рентгенологического эффекта, на контрольных рентгенограммах оставались изменения в виде очагов и мелких инфильтратов. С учетом предъявляемых жалоб и патологии на

рентгенограммах категорически исключить активный туберкулезный процесс не представлялось возможным у 12/16 (75,0%) человек, в связи с чем туберкулез у них не относили к демаскирующему СВИС.

После начала АРТ первым симптомом ухудшения состояния была лихорадка от 37,5 до 40,0°C, которую отмечали все больные и которая появлялась в период от 3 до 60 дней (медиана 13). Симптомы менингита возникали в более поздние сроки – от 4 до 63 дней (медиана 28,5). При обращении за медицинской помощью больных сразу направляли к фтизиатру, причиной госпитализации в противотуберкулезное отделение было появление отчетливой неврологической симптоматики и свежих изменений на рентгенограммах ОГК. Туберкулез в III группе имел черты острого генерализованного и наиболее часто сопровождался синдромом диссеминации в легких. В стационаре туберкулезную этиологию менингита верифицировали в 1-е сут после госпитализации на основании анализа клинико-рентгенологической картины процесса, результатов исследования мокроты и ликвора. Всем пациентам сразу начинали противотуберкулезную химиотерапию в ИФ препаратами 1-го ряда на фоне патогенетического лечения. Несмотря на проводимое лечение, 14/16 пациентов умерли, госпитальная летальность составила 87,5%, летальный исход наступал в сроки от 2 до 221 койко-дня (медиана 17). Положение осложнялось поздней диагностикой – 8/16 (50,0%) пациентов находились в отделении менее 17 койко-дней, отсутствием данных ТЛЧ МБТ из мокроты, поскольку у 9 (56,2%) человек взять материал на исследование не представлялось возможным из-за тяжести состояния. Среди 7 пациентов рост культуры МБТ получен в 3 (42,8%) случаях, при этом у 2 выявлена МЛУ МБТ. При исследовании спинномозговой жидкости (6/16 (37,5%) больных) КУМ не обнаружены, роста МБТ не получено, методом GeneXpert (двое пациентов) ДНК МБТ не выявлена. Очевидно, что одной из причин высокой летальности среди больных III группы также могла быть недиагностированная лекарственная устойчивость МБТ.

При сравнении показателей не выявлено статистически значимых различий между группами по процентному и абсолютному содержанию CD4 в крови, частоте выявления бактериовыделения, деструкций в легких, внелегочных локализаций туберкулеза, а также длительности приема ПТП перед началом АРТ (в I и II группах). Диссеминированный туберкулез легких чаще всего регистрировали в I и III группах, различия были статистически значимыми ( $p = 0,037$ ) при сравнении II и III групп, что являлось отражением преимущественного развития генерализованных процессов в случае начала АРТ у лиц с вовремя не диагностированным туберкулезом. Можно предположить, что при манифестации туберкулеза на фоне глубокой иммуносупрессии

вышеуказанные характеристики не оказывали существенного влияния на прогноз заболевания, решающее значение имели своевременность диагностики и эффективность ПТТ, предшествующей АРТ. Очевидно, этим обуславливался тот факт, что госпитальная летальность была наиболее высокой при развитии менингита на фоне ПТТ и при отсутствии таковой, по сравнению с I группой различия по частоте летального исхода достигали статистической значимости с высокой степенью достоверности ( $p < 0,001$ ). Роль лекарственной устойчивости МБТ в неблагоприятном исходе ТМ в нашем исследовании представляется высоковероятной, однако малый объем выборки с наличием данных ТЛЧ не позволил получить доказательный уровень.

### Выводы

1. СВИС в виде обострения ТМ, диагностированного и леченного (16-150 доз, медиана 40) перед началом АРТ, возникал в период от 3 до 62 дней (медиана 13,0) и отличался относительно благоприятным течением: у 20 (80,0%) больных удалось добиться стабилизации состояния в период от 30 до 278 дней (медиана 120,0), 4 пациента умерли от прогрессирования менингита, госпитальная летальность составила 16,0%.

2. ТМ, впервые возникший у больных, принявших перед началом АРТ от 12 до 150 (медиана 40,5) доз ПТТ по поводу туберкулеза других локализаций, развивался в сроки от 5 до 90 дней (медиана 24) и имел высокие показатели госпитальной летальности – из 17 человек умерло 13 (76,5%). Одной из причин неблагоприятного исхода могла быть

своевременно не диагностированная лекарственная устойчивость МБТ.

3. Среди 16 больных, у которых туберкулез, в том числе ТМ, развивался после начала АРТ в амбулаторных условиях, у 12 (75,0%) на момент назначения противовирусного лечения полностью исключить активный туберкулез не представлялось возможным ввиду наличия интоксикационных и респираторных жалоб, изменений на рентгенограммах ОГК. У данных лиц симптомы менингита появлялись в сроки от 4 до 63 дней (медиана 28,5), течение туберкулезного процесса характеризовалось признаками генерализации и наиболее высокими показателями госпитальной летальности – из 16 пациентов умерло 14 (87,5%). Одной из причин высокой летальности могла быть недиагностированная лекарственная устойчивость МБТ.

4. Для снижения летальности от СВИС-ассоциированного ТМ в условиях противотуберкулезного стационара необходимо направить усилия на максимально быструю идентификацию лекарственной устойчивости МБТ и начинать АРТ после предварительной ПТТ с учетом результатов ТЛЧ МБТ.

5. Перед назначением АРТ в амбулаторных условиях следует тщательно обследовать пациента для исключения активного туберкулеза, для чего следует проводить рентгенографию (компьютерную томографию) ОГК непосредственно перед началом АРТ, в сомнительных случаях – направлять больных на консультацию фтизиатра. В первые месяцы после начала АРТ необходим активный мониторинг состояния пациента для правильной интерпретации возникающих нарушений здоровья.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Корж Е. В., Тлустова Т. В. Влияние антиретровирусной терапии на лечение туберкулезного менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных пациентов // Пробл. здоровья и экологии. – 2014. – Т. 39, № 1. – С. 63-67.
2. Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г., Хоменко В. Н., Панченко О. А. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. – Донецк, 2006. – 214 с.
3. Lawn Stephen D., Robin Wood. Poor prognosis of HIV-associated tuberculous meningitis regardless of the timing of antiretroviral therapy // Clin. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 52, Is. 11. – P. 1384-1387.
4. Marais S., Thwaites G., Schoeman J. F., Török M. E., Misra U. K., Prasad K., Donald P. R., Wilkinson R. J., Marais B. J. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research // Lancet Infect. Dis. – 2010. – Vol. 10, Is. 11. – P. 803-812. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70138-9.
5. Naomi F. Walker, Cari Stek, Sean Wasserman, Robert J. Wilkinson, Graeme Meintjes. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: recent advances in clinical and pathogenesis research // Curr. Opin. HIV AIDS. – 2018. – Vol 13, Is. 6. – P. 512-521. doi: 10.1097/COH.0000000000000502.
6. Rani D., Anupurbha S., Gupta M., Kumari S., Singh A. Correlation of GeneXpert and cerebrospinal fluid culture in patients of tubercular meningitis // Asian. Pac. J. Health Sci. – 2018. – Vol. 5, Is. 2. – P. 148-151. doi: 10.21276/apjhs.2018.5.2.28.

### REFERENCES

1. Korzh E.V., Tlustova T.V. Impact of antiretroviral therapy on tuberculosis encephalomeningitis in HIV infected patients. *Probl. Zdorovya i Ekologii*, 2014, vol. 39, no. 1, pp. 63-67. (In Russ.)
2. Lyakh Yu.E., Guryanov V.G., Khomenko V.N., Panchenko O.A. *Osnovy kompyuternoy biostatistiki. Analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat*. [Basics of computer biostatistics. Data analysis in biology, medicine and pharmacy by MedStat software]. Donetsk, 2006, 214 p.
3. Lawn Stephen D., Robin Wood. Poor prognosis of HIV-associated tuberculous meningitis regardless of the timing of antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 2011, vol. 52, is. 11, pp. 1384-1387.
4. Marais S., Thwaites G., Schoeman J.F., Török M.E., Misra U.K., Prasad K., Donald P.R., Wilkinson R.J., Marais B.J. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect. Dis.*, 2010, vol. 10, is. 11, pp. 803-812. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70138-9.
5. Naomi F. Walker, Cari Stek, Sean Wasserman, Robert J. Wilkinson, Graeme Meintjes. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: recent advances in clinical and pathogenesis research. *Curr. Opin. HIV AIDS*, 2018, vol. 13, is. 6, pp. 512-521. doi: 10.1097/COH.0000000000000502.
6. Rani D., Anupurbha S., Gupta M., Kumari S., Singh A. Correlation of GeneXpert and cerebrospinal fluid culture in patients of tubercular meningitis. *Asian. Pac. J. Health Sci.*, 2018, vol. 5, is. 2, pp. 148-151. doi: 10.21276/apjhs.2018.5.2.28.

7. Ruslami R., Ganiem A. R., Dian S., Apriani L., Achmad T. H., van der Ven A. J., Borm G., Aarnoutse R. E., van Crevel R. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial // *Lancet Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 13, Is. 1. – P. 27-35. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70264-5.
8. Susan Swindells. New and noteworthy in tuberculosis diagnostics and treatment // *Top Antivir. Med.* – 2018. – Vol. 26, Is. 2. – P. 58-61.
9. Suzaan Marais, Graeme Meintjes, Dominique J. Pepper, Lori E. Dodd, Charlotte Schutz, Zahiera Ismail, Katalin A. Wilkinson, Robert J. Wilkinson. Frequency, severity, and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol 56, Is. 3. – P. 450-460. doi: 10.1093/cid/cis899.
10. Tariq Z. Al. Clinical, biochemical and immunological profiles of HIV patients developing immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) // *Medbiotech. J.* – 2018. – Vol. 2, Is. 1. – P. 124-131. doi: 10.22034/mbt.2018.61528.
11. Upasna Agarwal, Amitabh Kumar, Digamber Behera, Martyn A. French, Patricia Price. Tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome in patients infected with HIV: meningitis a potentially life-threatening manifestation // *AIDS Res. Ther.* – 2012. – Vol. 9, Is.1. – P. 17. doi: [10.1186/1742-6405-9-17].
12. Walker Naomi F., James Scriven, Graeme Meintjes, Robert J. Wilkinson. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients // *HIV AIDS.* – 2015. – Vol. 7. – P. 49-64. doi: 10.2147/HIV.S42328.
7. Ruslami R., Ganiem A. R., Dian S., Apriani L., Achmad T.H., van der Ven A.J., Borm G., Aarnoutse R.E, van Crevel R. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Infect. Dis.*, 2013, vol. 13, is. 1, pp. 27-35. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70264-5.
8. Susan Swindells. New and noteworthy in tuberculosis diagnostics and treatment. *Top Antivir. Med.*, 2018, vol. 26, is. 2, pp. 58-61.
9. Suzaan Marais, Graeme Meintjes, Dominique J. Pepper, Lori E. Dodd, Charlotte Schutz, Zahiera Ismail, Katalin A. Wilkinson, Robert J. Wilkinson. Frequency, severity, and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin. Infect. Dis.*, 2013, vol. 56, is. 3, pp. 450-460. doi: 10.1093/cid/cis899.
10. Tariq Z. Al. Clinical, biochemical and immunological profiles of HIV patients developing immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Medbiotech. J.*, 2018, vol. 2, is. 1, pp. 124-131. doi: 10.22034/mbt.2018.61528.
11. Upasna Agarwal, Amitabh Kumar, Digamber Behera, Martyn A. French, Patricia Price. Tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome in patients infected with HIV: meningitis a potentially life-threatening manifestation. *AIDS Res. Ther.*, 2012, vol. 9, is.1, pp. 17. doi: 10.1186/1742-6405-9-17
12. Walker Naomi F., James Scriven, Graeme Meintjes, Robert J. Wilkinson. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV AIDS*, 2015, vol. 7, pp. 49-64. doi: 10.2147/HIV.S42328.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Корж Елена Владимировна**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»,  
доктор медицинских наук, профессор.

Макеевка, 114, ул. Дружбы народов, д. 31.

Тел.: (062) 300-12-95.

E-mail: [Elena-korg@ukr.net](mailto:Elena-korg@ukr.net)

**Подчос Нина Анатольевна**

Республиканская клиническая туберкулезная больница,  
заведующая туберкулезно-легочным отделением для  
взрослых № 1.

E-mail: [trushinanina@rambler.ru](mailto:trushinanina@rambler.ru)

## FOR CORRESPONDENCE:

**Elena V. Korzh**

M. Gorky Donetsk National Medical University,  
Doctor of Medical Sciences, Professor.

31, Druzhby Narodov St.,

114, Makeevka

Phone: (062) 300-12-95.

Email: [Elena-korg@ukr.net](mailto:Elena-korg@ukr.net)

**Nina A. Podchos**

Republican Clinical Tuberculosis Hospital,  
Head of Tuberculosis Lung Department  
no. 1 for Adults.

Email: [trushinanina@rambler.ru](mailto:trushinanina@rambler.ru)

Поступила 04.02.2019

Submitted as of 04.02.2019