

ВИЧ-ассоциированный туберкулез с поражением центральной нервной системы (обзор литературы)

А.А. Герасимова¹, А.М. Пантелеев^{2,3}, И.В. Мокроусов¹

¹ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург

² Городской противотуберкулезный диспансер, Санкт-Петербург

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

HIV-associated tuberculosis with central nervous system involvement (literature review)

A. Gerasimova¹, A. Panteleev^{2,3}, I. Mokrousov¹

¹ Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, St. Petersburg

² City TB Dispensary, St. Petersburg

³ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2020 г.

Резюме

Туберкулез является одним из наиболее распространенных заболеваний у больных с ВИЧ-инфекцией. Иммунодефицит, вызванный ВИЧ, способствует развитию туберкулеза либо усугубляет уже имеющееся заболевание. При этом туберкулез на фоне выраженного иммунодефицита, вызванного ВИЧ-инфекцией, протекает значительно тяжелее, чем у иммунокомпетентных больных: иммуносупрессия является благоприятным фоном для развития тяжелых форм туберкулеза. К наиболее тяжелым формам туберкулеза при ВИЧ-инфекции относятся поражения центральной нервной системы (ЦНС). Данный обзор посвящен исследованиям ВИЧ-ассоциированного туберкулеза с поражением ЦНС; его клиническим проявлениям, осложнениям, в том числе связанным с синдромом восстановления иммунной системы, дифференциальной диагностике с другими ВИЧ-ассоциированными поражениями ЦНС, методам лабораторной диагностики и особенностям лечения туберкулеза на фоне высокой вирусной нагрузки. Изучение возможного влияния генотипа возбудителя *Mycobacterium tuberculosis* на течение и исход заболевания представляет важное направление дальнейших исследований.

Ключевые слова: коинфекция ВИЧ/туберкулез, центральная нервная система, иммунодефицит, менингоэнцефалит, лечение

Summary

Tuberculosis is one of the most common comorbidities in people living with HIV. Immunodeficiency caused by HIV contributes to the development of tuberculosis or aggravates the existing disease. At the same time, TB on the background of a pronounced immunodeficiency caused by HIV is more severe than in immunocompetent patients, since immunosuppression is a favorable background for the development of severe forms of tuberculosis. The most severe forms of tuberculosis in HIV infection include lesions of the central nervous system (CNS). This review is aimed to briefly summarize the studies of HIV-associated tuberculosis with CNS involvement, its clinical manifestations, complications, including those associated with the immune reconstitution inflammatory syndrome, differential diagnostics with other HIV-associated lesions of the central nervous system, methods of laboratory diagnostics, and specifics of tuberculosis treatment in cases of high viral load. The study of possible influence of the genotype of the infecting *Mycobacterium tuberculosis*

strains on the course and outcome of the disease is an important area for future research.

Keywords: tuberculosis/HIV coinfection, central nervous system, immunodeficiency, meningoencephalitis, treatment

Введение

Туберкулез и ВИЧ-инфекция нередко протекают сочетанно, усугубляя течение друг друга: так, в 2018 г. в мире туберкулезом заболели 0,9 млн ВИЧ-позитивных больных и около 0,25 млн умерли от ВИЧ-ассоциированного туберкулеза [1].

ВИЧ-инфекция является одним из основных факторов роста заболеваемости туберкулезом. Вероятность заболеть туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией повышается в 20–30 раз по сравнению с пациентами без ВИЧ [2]. Иммунодефицит, вызванный ВИЧ, создает благоприятные условия для развития туберкулезного процесса либо усугубляет уже имеющееся заболевание. По опубликованным данным, на каждые 100 впервые выявленных больных туберкулезом приходится 12 ВИЧ-инфицированных, а на каждые 100 состоящих на учете больных туберкулезом — более 10 больных ВИЧ-инфекцией [3]. Распространенность коинфекции ВИЧ/туберкулез в России с 2008 г. увеличилась с 9,8 до 25,0 на 100 тыс. человек (в 2016 г.), и лишь немного снизилась до 23,9 на 100 тыс. человек в 2017 г., также и заболеваемость в 2016 г. достигла пика и составляла 10 на 100 тыс. человек и к 2017 г. снизилась до 9,7 [4]. При этом туберкулез на фоне выраженного иммунодефицита, вызванного ВИЧ-инфекцией, протекает значительно тяжелее, чем у иммунокомпетентных больных: иммуносупрессия является благоприятным фоном для развития тяжелых форм туберкулеза [5]. К наиболее тяжелым формам туберкулеза при ВИЧ-инфекции относятся поражения ЦНС.

Цель исследования

Целью настоящего обзора было изучение и обобщение данных, полученных при изучении ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, протекающего с поражением мозговых оболочек, за последние 10 лет, выяснение основных направлений проведенных исследований.

Особенности туберкулеза центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции

Туберкулез ЦНС, как правило, возникает у больных с тяжелой иммуносупрессией, и летальность среди таких больных может достигать 98% [6]. Эта форма встречалась довольно редко и до недавнего времени преимущественно у детей [7], когда из-за широкого распространения ВИЧ-инфекции резко возросло чис-

ло людей с иммуносупрессией, и увеличился удельный вес заболеваний, развивающихся на фоне угнетенного иммунитета. У людей с коинфекцией ВИЧ/туберкулез поражение ЦНС развивается в 28–32% случаев против 4–6% у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции [8].

В клинической структуре туберкулеза у больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез за 2013–2015 гг. преобладал легочный туберкулез, наиболее распространены инфильтративный и диссеминированный типы туберкулеза легких, однако доля генерализованного туберкулеза, в том числе с поражением ЦНС, составляла 17% [4]. При этом в различных регионах России клиническая структура туберкулеза неодинакова; по данным за тот же период времени доля генерализованного туберкулеза в отдельных регионах составляла до 60% [9].

В исследованиях 2012–2016 гг. получены данные, что доля туберкулеза ЦНС среди форм внелегочного туберкулеза составляет от 29 до 60% в разных регионах [10, 11]. При изучении данных патологоанатомических вскрытий за более ранний период (с 2003 по 2010 г.) были опубликованы сведения о частоте туберкулезного поражения различных органов при ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа; согласно этим данным частота поражения ЦНС у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом составила 28,7% [12].

Исследования, проведенные в тот же период (с 2005 по 2010 г.) для определения удельного веса туберкулеза среди всех поражений ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных, показали, что туберкулез ЦНС встречается у таких больных в 70,5% случаев, значительно чаще, чем поражения другой этиологии [13] (рис. 1).

Туберкулез ЦНС, как правило, развивается на фоне активного туберкулеза с поражением других внутренних органов, преимущественно легких, и лишь в единичных случаях протекает изолированно [7, 8, 14]. В 70% случаев туберкулез ЦНС протекает в форме менингоэнцефалита, в 26% случаев развивается менингит, еще 4% составляют редко встречающиеся формы (менингоэнцефаломиелит, туберкулома головного мозга) [15, 16].

Туберкулез, развившийся на фоне ВИЧ-инфекции, имеет ряд особенностей, затрудняющих его своевременную диагностику и ухудшающих прогноз для больного. К этим особенностям относятся стертая клиническая картина заболевания и отсутствие специфичных для туберкулеза изменений в других органах, преимущественно легких, как следствие малая информативность некоторых методов диагностики (таких

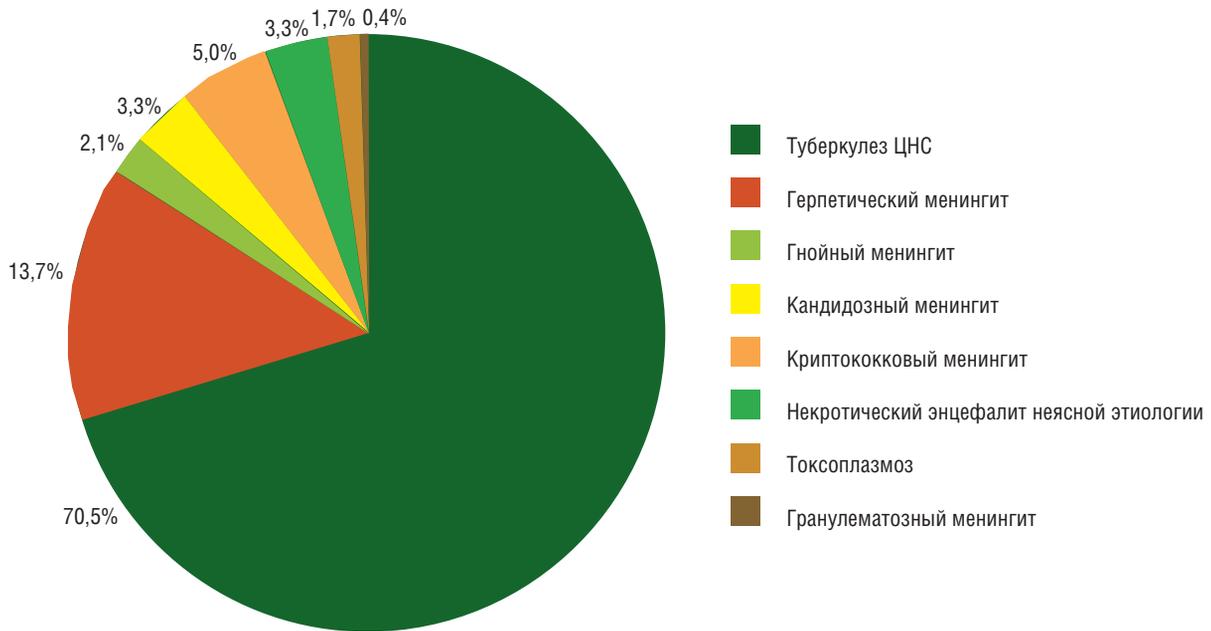


Рис. 1. Поражения центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных больных

как флюорограмма и обзорная рентгенограмма грудной клетки) [17], часто отсутствие жалоб у больных в течение долгого времени [15], как правило, при тяжелом течении ВИЧ-инфекции и снижении уровня CD4-лимфоцитов менее 100 кл./мкл [18]. Для туберкулезного менингита на фоне ВИЧ-инфекции характерны медленное нарастание менингеальных симптомов; отсутствие поражения черепно-мозговых нервов [наиболее часто поражаются VI (отводящий), VII (лицевой) и II (оптический) черепные нервы] [19], часто встречающегося при туберкулезном менингите, не сочетанном с ВИЧ-инфекцией; выраженные пролиферативные изменения в сосудах головного мозга и развитие ишемии, что приводит к ошибочной диагностике острых нарушений мозгового кровообращения [20]. Диагностику затрудняет возможное развитие острой токсической энцефалопатии (неврологических осложнений на фоне генерализованного либо диссеминированного туберкулеза с клиническими признаками туберкулезной интоксикации, сердечной и дыхательной недостаточностью); у таких больных также отмечается прогрессирующее расстройство сознания, иногда делирий, сопровождаемый менингеальными знаками. Однако состав спинномозговой жидкости у таких больных, как правило, в пределах нормы.

Для туберкулезного менингоэнцефалита также характерно постепенное начало заболевания и медленное нарастание симптомов (продромальный период может длиться 1–2 нед): появление и медленное усиление головной боли, слабости, фебрильной лихорадки, появление заторможенности, агрессии, дезориентация в пространстве и времени. Редко встре-

чаются тошнота и рвота, судороги, светобоязнь [21]. К концу продромального периода появляются ригидность мышц затылка и другие менингеальные симптомы [7]. Однако приблизительно у трети больных наблюдается острое начало заболевания [22]. Диагностику затрудняет отсутствие изменений в составе ликвора, характерных для туберкулезного менингита [23]. Также туберкулезный менингоэнцефалит при ВИЧ-инфекции часто сочетается с поражением ЦНС другой этиологии: наиболее часто ему сопутствуют стрептококковое, стафилококковое, криптококковое, герпетическое поражения [22], а также токсоплазмоз головного мозга, имеющий очень схожую с туберкулезным менингоэнцефалитом клиническую картину, что затрудняет диагностику [24].

Известно три варианта туберкулезного менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных больных: менингоэнцефалит как первое проявление туберкулеза; менингоэнцефалит, развившийся на фоне применения противотуберкулезной терапии в ходе лечения туберкулеза других локализаций, и менингоэнцефалит, развившийся после начала антиретровирусной терапии в результате синдрома восстановления иммунной системы [25]. В данный момент предпринимаются попытки изучения механизмов и факторов риска возникновения СВИС на мышинной модели, но отследить на этой модели все возможные иммунные дефекты пока невозможно [26].

Острое начало с коротким периодом предвестников часто характерно для третьего варианта туберкулезного менингоэнцефалита [27]. В этом случае при назначении антиретровирусной терапии на фоне

сочетанной инфекции ВИЧ + ТБ, даже при адекватной антимикобактериальной терапии, заболевание приобретает очень быстрое злокачественное течение [8, 27], хотя своевременное назначение антиретровирусной терапии и приверженность лечению, напротив, препятствуют развитию генерализованного процесса (при назначении специфической терапии в срок до 2 нед от развития менингеального синдрома наблюдается полное выздоровление пациентов) [28] и способствуют клиническому излечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [29].

В данный момент активно ведется изучение клинического течения и морфологических изменений, происходящих при ВИЧ/ТБ коинфекции. Часть работ посвящена проблемам диагностики туберкулеза ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией и разбору клинических случаев нетипично протекающего из-за сочетания с ВИЧ-инфекцией туберкулеза. Изучаются случаи возникновения осложнений, связанных с синдромом восстановления иммунной системы: поражения нервной системы у таких больных очень разнообразны, нередко встречаются туберкуломы, радикуломиелиты, арахноидиты, эпидуральные абсцессы туберкулезной этиологии. У пациентов с туберкулезным менингитом на фоне синдрома восстановления иммунной системы нередко наблюдается развитие парапарезов [30]. Также изучаются клинические проявления коинфекции в сочетании с другими патологиями и в сравнении с другими ВИЧ-ассоциированными заболеваниями. Так, при сравнении туберкулезного менингита с ВИЧ-ассоциированными менингитами другой этиологии [31] было замечено, что при поражении ЦНС микобактериями вирусная нагрузка ВИЧ в спинномозговой жидкости и плазме крови почти одинакова, в то время как при менингитах другой этиологии она значительно выше в спинномозговой жидкости. При сравнении с криптококковым менингитом при туберкулезном поражении ЦНС отмечалась более высокая вирусная нагрузка в сочетании с большим уровнем CD4⁺-клеток [16, 32]. Вместе с полученными ранее данными о том, что и *M. tuberculosis*, и *Cryptococcus neoformans* при инфекции, сочетанной с ВИЧ, способны стимулировать репликацию вируса. Это позволило предположить, что *M. tuberculosis* влияет на репродукцию ВИЧ *in vivo* в большей степени, чем *Cryptococcus neoformans*; также при активном туберкулезе отмечалась большая гетерогенность вируса [33]. При сличении иммунологических показателей спинномозговой жидкости и крови было отмечено, что при туберкулезном менингите по сравнению с криптококковым значительно снижен уровень IL-17A в ликворе.

Рассматриваются течение туберкулезного менингита в сочетании с другими поражениями ЦНС при высокой вирусной нагрузке, особенности иммунного

ответа, изменения состава спинномозговой жидкости. В частности, при анализе ликвора у взрослых пациентов с туберкулезным менингитом на фоне ВИЧ-инфекции и сравнении результатов с данными, полученными от ВИЧ-негативных пациентов, было замечено, что у больных с ВИЧ-инфекцией отсутствие плеоцитоза (в разных группах бесклеточный менингит составлял от 19 до 33% случаев) являлось маркером неблагоприятного исхода, в то время как среди ВИЧ-негативной когорты прогноз хуже у больных с большим количеством нейтрофилов в ликворе [34].

Среди лабораторных методов, позволяющих диагностировать туберкулез у ВИЧ-инфицированных пациентов, одним из наиболее эффективных является ПЦР-диагностика. Этот метод позволяет выявить *M. tuberculosis* у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции на 78,7±26,2% по сравнению с бактериоскопией с окраской по Цилю–Нильсену, на 48,3±24,3% по сравнению с люминесцентной бактериоскопией и на 38,1±25,9% по сравнению с посевом [35]. Кроме того, данный метод позволяет выявить гены резистентности *M. tuberculosis* к антибиотикам [36]. Также для экспресс-диагностики туберкулезного менингита достаточно эффективен количественный Т-клеточный RD-1 IFN-γ ферментсвязанный анализ ELISPOT с использованием клеток спинномозговой жидкости [37].

Ассоциация туберкулезного менингита с ВИЧ-инфекцией изучается с точки зрения клинических проявлений, диагностики и иммунологии. Исследовалась экспрессия генов, связанных с аутофагией, и их клиническое значение у пациентов с туберкулезным менингитом; при анализе спинномозговой жидкости, взятой у больных, была выявлена повышенная экспрессия генов, отвечающих за аутофагию. При этом у таких больных был значительно повышен уровень IL-10 при сниженном содержании провоспалительных цитокинов IL-6 и TNFα. Высказывается предположение, что аутофагия активируется воспалительным процессом и может служить ориентиром для лечения [38].

Изучается патогенез туберкулеза при сочетанной инфекции. В исследованиях приобретенной устойчивости *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам у больных ВИЧ-инфекцией на фоне высокой вирусной нагрузки [39, 40] было показано, что на фоне применения противотуберкулезной и антиретровирусной терапии невелик процент приобретенной лекарственной устойчивости МБТ. Так, при имеющейся монорезистентности к изониазиду у пациентов в исследуемой группе не было отмечено появления устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам в процессе лечения. Также ни у одного пациента с хорошей приверженностью к лечению не появилось приобретенной лекарственной устойчивости.

Имеются единичные работы, исследующие генотип вируса иммунодефицита человека, выделенного от людей с коинфекцией ВИЧ/туберкулез и поражением ЦНС; аналогичных исследований генотипа *M. tuberculosis* нет.

Заключение

Туберкулез центральной нервной системы — тяжелое заболевание, развивающееся, как правило, на фоне выраженной иммуносупрессии, причиной которой часто является ВИЧ-инфекция. При коинфекции ВИЧ/туберкулез поражение ЦНС развивается в 6 раз чаще, чем у больных туберкулезом, не инфицированных ВИЧ. Очень велика доля туберкулеза центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции как среди

всех форм внелегочного туберкулеза (до 60%), так и среди всех поражений ЦНС, сочетанных с ВИЧ. Течение туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, имеет ряд особенностей, затрудняющих своевременную диагностику заболевания. В данный момент активно изучаются особенности клинического течения ВИЧ/ТБ коинфекции, а также патологические изменения в тканях и спинномозговой жидкости. Также изучается патогенез туберкулезного менингита в сочетании с другими ВИЧ-ассоциированными заболеваниями, протекающими с поражением ЦНС.

В то же время необходимы исследования возможного влияния генотипа инфицирующего штамма *M. tuberculosis* на развитие поражения центральной нервной системы при коинфекции ВИЧ/ТБ.

Список литературы

- ВОЗ: глобальный отчет по борьбе с туберкулезом за 2019 год: www.who.int/tb/data.
- Lawn S.D., Zumla A.I. *Tuberculosis*. Lancet 2011; 378: 57–72. doi: 10.1016/s0140-6736(10)62173-3.
- Михайлова Н.Р., Логинов А.В., Соколова О.А. Клинические проявления туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции» 2016; 106–108 [Mihajlova N.R., Loginov A.V., Sokolova O.A. Clinical manifestations of tuberculosis in patients with late stages of HIV infection. International scientific and practical conference «Actual issues of HIV infection» 2016; 106–108 (In Russ.)].
- Ашенова Г.Ж., Галкин В.Б., Загдын З.М., Зырянова О.Г., Комкова М.А., Кононенко Ю.С., Лехляйдер М.В., Милютин М.А., Малиев Б.М., Нечаева О.Б., Овсянкина О.В., Панасюк В.И., Петухова С.В., Пурогова Н.Д., Пономарев С.Б., Попов С.А., Русакова Л.И., Поддайная О.А., Свичарская А.К., Смердин С.В., Стерликов С.А., Стрелков А.Н., Тинькова В.В., Фролов Е.Г., Чиганова Л.Н., Юхнова Е.А. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2018. [Ashenova G.Zh., Galkin V.B., Zagdyn Z.M. i dr. TB/HIV in the Russian Federation. Federal State Budgetary Institution «Central Research Institute of Organization and Informatization of Health Care» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2018 (In Russ.)].
- Карасева Т.В., Козлова А.В., Лешок С.Н., Белобородова Н.Г., Леванова Е.Е., Решетникова С.В., Куминов А.А., Козлова О.Ф. Генерализованный туберкулез — маркер ВИЧ-инфекции. Университетская медицина Урала 2016; (2): 24–26 [Karaseva T.V., Kozlova A.V., Leshok S.N., Beloborodova N.G., Levanova E.E., Reshetnikova S.V., Kuminov A.A., Kozlova O.F. Generalized tuberculosis is a marker of HIV infection. Universitetskaya medicina Urala 2016; (2): 24–26 (In Russ.)].
- Аснер Т.В., Калягин А.Н., Федотова В.Н., Швецова Е.А. Генерализованный туберкулез с множественным поражением внутренних органов. Сибирский медицинский журнал (Иркутск) 2017; (3): 40–43 [Asner T.V., Kalyagin A.N., Fedotova V.N., Shvecova E.A. Generalized tuberculosis with multiple lesions of internal organs. Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk) 2017; (3): 40–43 (In Russ.)].
- Саранков А.А. Особенности клинического течения туберкулезного менингита и менингоэнцефалита. Научные стремления 2014; 4 (12): 89–92 [Sarankov A.A. Features of the clinical course of tuberculous meningitis and meningoencephalitis. Scientific aspirations 2014; 4 (12): 89–92 (In Russ.)].
- Корж Е.В., Подчос Е.А., Сергиенко М.В., Джеджева Т.В. Поражение нервной системы, ассоциированное с синдромом восстановления иммунной системы (клиническое наблюдение). Университетская клиника 2017; 4 (25): 1: 101–104. [Korzh E.V., Podchos E.A., Sergienko M.V., Dzhedzheva T.V. Nervous system damage associated with immune reconstitution syndrome (clinical observation). University Clinic 2017; 4 (25): 1: 101–104 (In Russ.)].
- Межебовский В.Р., Чуркин С.А., Петрищев А.В., Танашева З.И. Особенности проявлений туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных в Оренбургской области. Медицинский альянс 2015; (1): 173 [Mezhebovskij V.R., Churkin S.A., Petrishchev A.V., Tanasheva Z.I. Features of manifestations of tuberculosis in HIV-infected patients in the Orenburg region. Medicinskij al'yans 2015; (1): 173 (In Russ.)].
- Жарун Г.Н., Шевчик М.Н. ВИЧ-ассоциированный внелегочный туберкулез. Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017; 1442–1446 [Zharun G.N., Shevchik M.N. HIV-associated extrapulmonary tuberculosis. Actual problems of modern medicine and pharmacy 2017; 1442–1446 (In Russ.)].
- Кульчавеня Е.В., Жукова И.И., Алексеева Т.В., Шевченко С.Ю. Заболеваемость внелегочным туберкулезом и ВИЧ-инфекция. Медицина и образование в Сибири 2016; (4): 8 [Kul'chavenya E.V., Zhukova I.I., Alekseeva T.V., Shevchenko S.Yu. Extrapulmonary tuberculosis incidence and HIV infection. Medicina i obrazovanie v Sibiri 2016; (4): 8 (In Russ.)].
- Бердников Р.Б., Гринберг Л.М., Сорокина Н.Д., Жидкова О.А., Неволин А.Н. ВИЧ-инфекция и туберкулез по данным патологоанатомических вскрытий. Уральский медицинский журнал 2011. № 01 (79) «Патоморфология»: 67–71 [Berdnikov R.B., Grinberg L.M., Sorokina N.D., Zhidkova O.A., Nevolin A.N. HIV infection and tuberculosis according to autopsy data. Ural'skij medicinskij zhurnal 2011. № 01 (79) «Patomorfologiya»: 67–71 (In Russ.)].

13. Филиппова Т.П., Кочкин А.В., Новицкая О.Н., Каня О.В. Особенности течения туберкулеза центральной нервной системы у ВИЧ-позитивных больных. Сибирский медицинский журнал 2011; (6): 91–93 [Filippova T.P., Kochkin A.V., Novickaya O.N., Kanya O.V. Features of the course of central nervous system tuberculosis in HIV-positive patients. Sibirskij medicinskij zhurnal 2011; (6): 91–93 (In Russ.)].
14. Пузырева Л.В., Мордык А.В., Руденко С.А., Антропова В.В., Жигалова Л.А., Пугачев А.Н., Николаева И.И., Шестак Е.М. Анализ летальных исходов пациентов противотуберкулезного диспансера с выделением случаев сочетания «ВИЧ — туберкулез». Медицинский вестник Северного Кавказа 2017; 12 (2): 169–172 [Puzyreva L.V., Mordyk A.V., Rudenko S.A., Antropova V.V., Zhigalova L.A., Pugachev A.N., Nikolaeva I.I., Shestak E.M. Analysis of lethal outcomes of patients at the TB dispensary with identification of cases of the combination of «HIV — tuberculosis». Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza 2017; 12 (2): 169–172 (In Russ.)].
15. Вишнеvский А.А., Олейник В.В., Решетнева Е.В., Полякова Н.Г., Диденко Ю.В., Шулешова Н.В. Туберкулезный менингит и менингоэнцефалит у больных туберкулезным спондилитом на фоне ВИЧ-инфекции. Неврологический журнал 2013; (2): 32–36 [Vishnevskij A.A., Olejnik V.V., Reshetneva E.V., Polyakova N.G., Didenko Yu.V., Shuleshova N.V. Tuberculous meningitis and meningoencephalitis in patients with tuberculous spondylitis associated with HIV infection. Nevrologicheskij zhurnal 2013; (2): 32–36 (In Russ.)].
16. Marais S., Meintjes G., Lesosky M., Wilkinson K.A., Wilkinson R.J. Interleukin-17 mediated differences in the pathogenesis of HIV-1-associated tuberculous and cryptococcal meningitis. AIDS 2016. Jan. 28; 30 (3): 395–404. doi: 10.1097/qad.0000000000000904.
17. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д., Мордык А.В. Заболевания органов дыхания при ВИЧ-инфекции (обзор). Журнал инфектологии 2016; 8 (2): 17–25 [Puzyreva L.V., Safonov A.D., Mordyk A.V. Respiratory diseases in HIV infection (review). Zhurnal infektologii 2016; 8 (2): 17–25 (In Russ.)].
18. Корж Е.В., Подчас Н.А., Сергиенко М.В., Серых О.А. Туберкулезный менингоэнцефалит у ВИЧ-инфицированных лиц с глубокой иммуносупрессией. Университетская клиника 2016; 12 (2): 52–55 [Korz E.V., Podchos N.A., Sergienko M.V., Seryh O.A. Tuberculous meningoencephalitis in HIV-infected persons with profound immunosuppression. Universitetskaya klinika 2016; 12 (2): 52–55 (In Russ.)].
19. Zunt J.R. Tuberculosis of the Central Nervous System. Continuum (Minneapolis) 2018; 24 (5, Neuroinfectious disease) 1422–1438. doi: 10.1212/CON.0000000000000648.
20. Кочкин А.В., Филиппова Т.П., Новицкая О.Н., Каня О.В., Захарова В.А. Случай нетипичного течения туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированного больного. Сибирский медицинский журнал 2011; (6): 268–270 [Kochkin A.V., Filippova T.P., Novickaya O.N., Kanya O.V., Zaharova V.A. A case of an atypical course of tuberculous meningitis in an HIV-infected patient. Sibirskij medicinskij zhurnal 2011; (6): 268–270 (In Russ.)].
21. Барканова О.Н., Гагарина С.Г., Калуженина А.А. Туберкулез мозговых оболочек: диагностика, клиническое течение и реабилитация. Лечение и профилактика 2015; 16 (4): 73–76. [Barkanova O.N., Gagarina S.G., Kaluzhenina A.A. Tuberculosis of the meninges: diagnosis, clinical course and rehabilitation. Lechenie i profilaktika 2015; 16 (4): 73–76 (In Russ.)].
22. Рыманова И.В., Сергеева Н.В., Собкин А.Л., Мишин В.Ю. Полиорганный туберкулез с поражением органов дыхания и центральной нервной системы, сочетанный с ВИЧ-инфекцией. Материалы II ежегодной конференции московских фтизиатров 2015; (4): 75–76 [Rymanova I.V., Sergeeva N.V., Sobkin A.L., Mishin V.Yu. Multiple organ tuberculosis with damage to the respiratory and central nervous system, combined with HIV infection. Materials of the II Annual Conference of Moscow Phthisiologists 2015; (4): 75–76 (In Russ.)].
23. Примкулова М.В., Копылова И.Ф. Случай поздней диагностики туберкулезного менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированной больной. Медицина в Кубанске 2016; 15 (3): 20–23 [Primkulova M.V., Kopylova I.F. A case of late diagnosis of tuberculous meningoencephalitis in an HIV-infected patient. Medicine in Kubansk 2016; 15 (3): 20–23 (In Russ.)].
24. Корж Е.В. Дифференциальная диагностика токсоплазмоза головного мозга и туберкулезного менингоэнцефалита. Университетская клиника 2016; 12 (3): 15–18 [Korz E.V. Differential diagnosis of toxoplasmosis of the brain and tuberculous meningoencephalitis. Universitetskaya klinika 2016; 12 (3): 15–18 (In Russ.)].
25. Корж Е.В., Подчас Е.А., Сергиенко М.В., Серых О.А. Особенности течения туберкулезного менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных лиц с глубокой иммуносупрессией. Университетская клиника 2016; 16 (3): 25–29 [Korz E.V., Podchos E.A., Sergienko M.V., Seryh O.A. Features of the course of tuberculous meningoencephalitis in HIV-infected persons with profound immunosuppression. Universitetskaya klinika 2016; 16 (3): 25–29 (In Russ.)].
26. Lai R.P.J., Meintjes G., Wilkinson R.J. HIV-1 tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. Semin Immunopathol. 2016 Mar; 38 (2): 185–198. doi: 10.1007/s00281-015-0532-2.
27. Корж Е.В., Подчас Е.А. Применение антиретровирусной терапии в лечении туберкулезного менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных лиц. Университетская клиника 2016; 12 (3): 43–45 [Korz E.V., Podchos E.A. The use of antiretroviral therapy in the treatment of tuberculous meningoencephalitis in HIV-infected individuals. Universitetskaya klinika 2016; 12 (3): 43–45 (In Russ.)].
28. Корж Е.В., Подчас Н.А. Применение антиретровирусной терапии в лечении туберкулезного менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных лиц. Университетская клиника 2016; 12 (3). [Korz E.V., Sometimes N.A. The use of antiretroviral therapy in the treatment of tuberculous meningoencephalitis in HIV-infected persons. University Clinic 2016; 12 (3) (In Russ.)].
29. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д., Русанова Н.Н., Десенко А.С. Летальность от туберкулезного менингита в Омской области за период с 2009 по 2014 годы. ЭНИ Забайкальский медицинский вестник 2015; (4): 63–66 [Puzyreva L.V., Safonov A.D., Rusanova N.N., Desenko A.S. Mortality from tuberculous meningitis in the Omsk region for the period from 2009 to 2014. ENI Zabajkalskij medicinskij vestnik 2015; (4): 63–66 (In Russ.)].
30. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Вдовушкина Е.С., Бородулина Э.В. Динамика характеристик группы пациентов с коморбидностью ВИЧ-инфекции и туберкулеза за 3-летнее наблюдение. Туберкулез и болезни легких 2016; 94 (5): 35–40 [Borodulina E.A., Borodulin B.E., Vdovushkina E.S., Borodulina E.V. Dynamics of the characteristics of a group of patients with comorbidity of HIV infection and tuberculosis over a 3-year follow-up. Tuberkulez i bolezni legkih 2016; 94 (5): 35–40 (In Russ.)].
31. Rock R.B., Olin M., Baker C.A., Molitor T.W., Peterson P.K. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. Clin. Microbiol Rev. 2008; 21 (2): 243–261. doi: 10.1128/cmr.00042-07.
32. Thao L.T.P., Török E.M., Yen N.T.B., Chau T.T.H., Jurriaans S., van Doorn R.H.R., de Jong M.D., Farrar J.J., Dunstan S.J. HIV-1 drug resistance in antiretroviral-naïve individuals with HIV-1-associated tuberculous meningitis initiating antiretroviral therapy in Vietnam. Antiviral Therapy. 2012; 17 (5): 905–913. doi: 10.3851/imp2092.

33. Larson E.C., Novis C.L., Martins L.J., Macedo A.B., Kimball K.E., Bosque A., Planelles V., Barrows L.R. Mycobacterium tuberculosis reactivates latent HIV-1 in T cells in vitro. PLoS One 2017. Sep 26; 12 (9): e0185162. Published online 2017 Sep 26. doi: 10.1371/journal.pone.0185162.
34. Bell Lucy C.K., Mahdad N. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. Nature Reviews/Microbiology 2018; Feb. 16 (2): 80–90. doi: 10.1038/nrmicro.2017.128.
35. Cresswell F.V., Bangdiwala A.S., Meya D.B., Bahr N.C., Vidal J.E., Török M.E., Thao L.T.P., Guy T.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. International Journal of Infectious Diseases 2018; 68: 77–78. doi: 10.1016/j.ijid.2018.01.014.
36. Долгова Е.А., Альварес Фигероа М.В., Шахгильдян В.И., Юдицкий М.В., Лобашова Г.П., Халина С.Н., Шипулин Г.А. Применение полимеразной цепной реакции для ранней диагностики туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Инфекционные болезни 2014; (4): 11–17 [Dolgova E.A., Al'vares Figeroa M.V., Shahgil'dyan V.I., Yudickij M.V., Lobashova G.P., Halina S.N., Shipulin G.A. Application of polymerase chain reaction for early diagnosis of tuberculosis in patients with late stages of HIV infection. Infekcionnye bolezni 2014; (4): 11–17 (In Russ.)].
37. Высотин С.А., Боталов Н.С. Полимеразная цепная реакция как метод лабораторной диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных. Международный студенческий научный вестник 2016; (6): 21–28 [Vysotin S.A., Botalov N.S. Polymerase chain reaction as a method of laboratory diagnosis of tuberculosis in HIV-infected. Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik 2016; (6): 21–28 (In Russ.)].
38. Patel Vinod B., Singh Ravesh, Connolly Cathy, Coovadia Yacoob, Peer Abdool K. C., Parag Priyashini, Kasprovicz Victoria, Zumla Alimuddin, Ndung'u Thumbi, Dheda Keertan. Cerebrospinal T-Cell Responses Aid in the Diagnosis of Tuberculous Meningitis in a Human Immunodeficiency Virus- and Tuberculosis-Endemic Population. American journal of respiratory and critical care medicine 2010; 182: 569–577. doi: 10.1164/rccm.200912-1931oc.
39. Yunbo Ma, Yongxia Zhang, Yanyan Zhao, Xianhua Wang, Yuefu Lin, Aiguo Ma. Expression of autophagy-related genes in cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis. Exp. Ther. Med. 2018 Jun; 15 (6): 4671–4676. doi: 10.3892/etm.2018.5999.
40. Rockwood N., Sirgel F., Streicher E., Warren R., Meintjes G., Wilkinson R.J. Low Frequency of Acquired Isoniazid and Rifampicin Resistance in Rifampicin-Susceptible Pulmonary Tuberculosis in a Setting of High HIV-1 Infection and Tuberculosis Coprevalence. J. Infect. Dis. 15 Sept 2017; 216, Iss 6. 632–640. doi: 10.1093/infdis/jix337.

Поступила в редакцию 08.10.2020 г.

Сведения об авторах:

Герасимова Алена Андреевна — аспирант лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: kantarelle@mail.ru; ORCID 0000-0001-5246-8658;

Пантелеев Александр Михайлович — доктор медицинских наук, главный врач Городского противотуберкулезного диспансера; 196158, Санкт-Петербург, ул. Звездная, д. 12; ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: alpanteleev@gmail.com; ORCID 0000-0001-8940-9758;

Макроусов Игорь Владиславович — доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: imokrousov@mail.ru; ORCID 0000-0001-5924-0576.

X КОНГРЕСС
НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ
ФТИЗИАТРОВ

www.nasph.ru

25-26 ноября 2021 года