

**ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ  
ИММУННОЙ СИСТЕМЫ: СОВРЕМЕННЫЕ  
ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ**  
УЗ «Городская клиническая инфекционная больница», г. Минск<sup>1</sup>,  
УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>2</sup>

В течение последнего десятилетия по мере расширения предоставления антиретровирусной терапии (АРТ), практикующие врачи всё чаще стали встречаться с необычными, нестандартными вариантами клинического течения знакомых им оппортунистических заболеваний.

В представленном обзоре отображена современная информация о крайне интересном явлении, как с научной, так и с практической точки зрения – воспалительном синдроме восстановления иммунной системы (ВСВИС) у ВИЧ-позитивных пациентов.

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

**I.O. Stoma, Yu. V. Dobrovolskaya, A. I. Vasilenko**

**IMMUNE RECONSTITUTION INFLAMMATORY SYNDROME: MODERN POINTS  
OF VIEW AND OWN STUDIES**

During last decade within the more frequent use of antiretroviral therapy (ART) physicians more often see unusual, not classical clinical characteristics of well-known opportunistic illnesses. In the given review authors show the modern information about such an interesting phenomenon from both scientific and practical points of view – immune reconstitution inflammatory syndrome among people living with HIV.

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

В настоящее время тема ВСВИС остаётся спорной и неоднозначной, так как в связи с ранним началом АРТ в развитых странах случаи ВСВИС регистрируются сегодня реже, и большинство публикаций, основанных на изучении больших выборочных групп пациентов выполнены в развивающихся странах Африки [1], в Индии [2], Китае [3] и др. Впервые данный феномен был описан в 1997-1998 годах, когда две независимые исследовательские группы отметили необычное течение цитомегаловирусного (ЦМВ) ретинита [4] и *Mycobacterium avium complex* (MAC) инфекции с формированием абсцессов [5] у ВИЧ-позитивных спустя 2 недели после начала АРТ. Несмотря на то, что возбудитель, патогенез и клинические проявления были разными, в обеих группах отметили выраженность воспаления и восстановление иммунной системы у пациентов. Исходя из этого был сделан вывод о наличии у пациентов некоего синдрома, который проявляется выраженной воспалительной реакцией на инфекционный агент при восстановлении иммунной системы.

В статье использованы клинические рекоменда-

ции различных медицинских организаций США: IDSA<sup>1</sup> [6]; INSHI<sup>2</sup> [7]; NYSDOH<sup>3</sup> [8]. Ниже представлена характеристика рекомендаций и уровней доказательности, используемая этими организациями.

**Определение термина.** ВСВИС – клинический феномен, который заключается в ухудшении клинического состояния пациента на фоне восстановления иммунной системы при приёме эффективной схемы АРТ [10]. Однако необходимо иметь ввиду, что ВСВИС описан не только для ВИЧ-позитивных пациентов, но также и для других иммунокомпрометированных пациентов (например, получающих цитостатики на стадии подготовки к трансплантации, у онкологических больных и др.) [11-13].

Сразу следует отметить, что не существует подтверждающего диагностического теста для постановки диагноза ВСВИС, а также многоцентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ) по определению оптимальных схем терапии ВСВИС, поэтому нам кажется наиболее аргументированным следовать действующим критериям и рекомендациям INSHI и

## Клинический обзор

NYSDOH. Приведенные ниже критерии отвечают уровню доказательности АЗ – настоятельно рекомендуются на основании совместного экспертного мнения.

### Критерии ВСВИС [7,8]:

- \*Наличие у пациента ответа на АРТ: снижение уровня РНК ВИЧ в крови минимум в 10 раз (на log10) и (или) повышение уровня CD4-клеток;

- Клиническое ухудшение инфекционного или воспалительного процесса, связанное по времени с началом АРТ, возобновлением прерванной АРТ или изменением схемы при вирусологической неудаче лечения;

- Симптомы не могут быть объяснены: возможным клиническим течением выявленного ранее заболевания, в отношении которого назначена эффективная терапия;

побочными эффектами антиретровирусных препаратов;

неэффективностью этиотропной терапии оппортунистических инфекций (например, выявленной резистентностью к антибактериальным препаратам, в частности резистентностью *M. tuberculosis*);

полным отсутствием приверженности терапии;

активной во время начала АРТ, но не диагностированной оппортунистической инфекцией (например, криптококкоз у пациента, получающего лечение по поводу туберкулеза);

новой инфекцией, чье развитие на связано со ВСВИС (бактериальный сепсис)

\*При отсутствии возможности определения вирусной нагрузки (ВН) и (или) уровня CD4-клеток первый критерий не учитывается.

Важно подчеркнуть, что ВСВИС по-прежнему является клиническим диагнозом, и для его постановки необходимо исключить другие причины ухудшения состояния пациента, в первую очередь наличие недиагностированных заболеваний.

**Частота встречаемости.** По разным данным ВСВИС среди пациентов, получающих АРТ, встречается от 10.4% до 31.7% [14-18]. Столь широкие колебания показателя могут быть объяснены отсутствием четкого определения ВСВИС и разной пропорцией пациентов с глубоким иммунодефицитом, включенных в различные исследования.

**Патогенез.** На сегодняшний день патогенез ВСВИС остаётся недостаточно изученным. По мнению ученых, патогенез связан с дисрегуляцией иммунного ответа пациента, в результате чего CD4+Т-лимфоциты продуцируют провоспалительные медиаторы в большом количестве.

- Ключевыми моментами патогенеза ВСВИС являются:

- Высокая концентрация антигенов у ВИЧ-позитивных пациентов

- Резкое усиление иммунного ответа на имеющиеся антигены

- «Сдвиг» цитокинового спектра в сторону продукции провоспалительных медиаторов и отсутствие его адекватной регуляции

- Отсутствие способности синтезировать регуляторные цитокины.

Некоторые авторы проводят параллели с феноменом парадоксального ухудшения состояния на фоне начала лечения туберкулеза после обеспечения пациенту адекватного питания и ухода, описанном ещё в 1950-х годах [10].

### Факторы риска [10,14,19,20]:

- Низкий уровень CD4-клеток (<50 кл/мкл) перед началом АРТ;

- Высокая вирусная нагрузка перед началом АРТ;

- Быстрое снижение РНК ВИЧ в крови после начала АРТ;

- Резкое увеличение количества CD4-клеток после начала АРТ;

- Оппортунистические заболевания (инфекции и/или опухоли) в анамнезе.

В ряде исследований отмечена корреляция: чем ниже уровень CD4-клеток перед началом АРТ и длительнее иммуносупрессия, тем выше вероятность развития ВСВИС [20].

На вероятность ВСВИС влияет время начала АРТ: риск туберкулезного ВСВИС может быть снижен началом АРТ через 8 недель после старта лечения туберкулеза, но, в то же время, летальность ниже, если у тяжело иммунокомпрометированных пациентов начать АРТ в течение первых 4 недель противотуберкулезного лечения [19].

В последнее время появляется всё больше данных в пользу раннего начала АРТ после начала лечения оппортунистической инфекции (в течение первых 2 недель) без дополнительного риска ВСВИС и (или) летального исхода [10], однако применение этой рекомендации требует хорошей лабораторной оснащённости и высокого профессионализма клиницистов.

### Сроки наиболее вероятного возникновения.

По разным данным ВСВИС развивается в сроки от 2 недель до 6 месяцев от начала или изменения схемы АРТ, в основном, в период с 4 по 8 неделю [8,21,22]. Однако, существуют данные о развитии ВСВИС как через 2 дня от начала АРТ [22], так и через несколько лет (МАС остеомиелит)[8].

**Варианты синдрома.** Выделяют *демаскирующий (unmasking)* и *парадоксальный (paradoxical)* варианты ВСВИС [10].

При демаскирующем ВСВИС отмечается манифестация субклинически протекавшей инфекции на фоне начала АРТ. Восстановление иммунной системы больного словно срывает «маску» с не проявлявшей себя ранее инфекции.

Парадоксальный ВСВИС обусловлен необычным течением уже имевшегося у пациента к моменту начала АРТ оппортунистического заболевания, по поводу которого была начата адекватная терапия.

**Классификация, клинические проявления, сроки развития, а также тактика ведения пациентов с ВСВИС** представлены ниже (таблицы 2 и 3). По

<sup>1</sup>Infectious Diseases Society of America – Американское общество инфекционных болезней

<sup>2</sup>International Network for the Study of HIV-associated IRIS – Международное объединение для изучения ВИЧ-ассоциированного ВСВИС

<sup>3</sup>New York State Department of Health – Департамент здравоохранения Нью-Йорка

Таблица 1. Система классов рекомендаций по DHHS (Department of Health and Human Services) [9].

Уровень рекомендации	Класс рекомендации
<p>A: рекомендацию обязательно следует выполнять</p> <p>B: рекомендацию желательно выполнять</p> <p>C: рекомендацию возможно выполнять</p>	<p>1: Одно или несколько рандомизированных испытаний с клиническими исходами и/или конечными точками, подтверждёнными лабораторно.</p> <p>2: Одно или несколько хорошо разработанных нерандомизированных испытаний или обсервационных когортных исследований с долгосрочными клиническими исходами.</p> <p>3: Экспертное мнение</p>

данной литературы ВСВИС описан более чем для 25 инфекционных заболеваний, 2 онкологических заболеваний и 18 неинфекционных нозологий.

**Другие виды ВСВИС.**

Лимфомы: в рамках ВСВИС регистрируют появление как неходжкинских лимфом [18], так и лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоза); риск развития лимфомы Ходжкина возрастает в течение 2-ух лет от начала АРТ при уровне CD4-клеток менее 350 кл/мкл до начала АРТ [33].

Отдельно выделяется аутоиммунный ВСВИС: саркоидоз (обострение имеющегося заболевания или развитие нового с поражением лимфоузлов, лёгких, кожи, глаз, ЦНС), обострение системной красной волчанки, ревматоидного артрита, подагры, тиреоидита, синдрома Рейтера, синдрома Гийена-Барре, болезни Пейрони [8,10,34].

Возможные кожные проявления ВСВИС: саркома Капоши (ухудшение состояния кожных поражений), обострение псориаза (часто в форме псориатического артрита), обострение себорейного дерматита, появление аногенитальных бородавок, контагиозного моллюска, появление или обострение кандидоза слизистых оболочек. Выделяется группа зудящих дерматозов, которые могут развиваться после начала АРТ – эозинофильный фолликулит, экзема, атопический дерматит. Кожные проявления отмечаются чаще у женщин [8,10,18,35].

Согласно некоторым данным ВСВИС ассоциирован также с осложнениями на введение живой БЦЖ-вакцины (изъязвления, лимфадениты, генерализованная БЦЖ-инфекция и др.). Средняя продолжительность от начала АРТ до появления осложнений составила 34 дня [36].

Имеет смысл отдельно остановиться на тактике ведения пациентов с **криптококковым менингоэнцефалитом** в составе ВСВИС, так как отмечены недостаток информации и ряд противоречий в этой области.

Считается, что криптококковый ВСВИС встречается у пациентов с уровнем CD4+ Т-лимфоцитов <50 кл/мкл перед началом АРТ [9]. Ниже представлена наиболее предпочтительная тактика ведения пациента с криптококковым менингоэнцефалитом в составе тяжёлого ВСВИС [37]. Она включает в себя:

- компенсацию гиперпродукции ликвора: ежедневные лечебные люмбальные пункции, временные чрезкожные ликворные шунты или перманентный вентрикулоперитонеальный шунт (ВЗ). Осмодиуретики (*маннитол*) и *диакارب* (*ацетазоламид*) не доказали своей эффективности (АЗ).

- прямую противогрибковую терапию (в зависимости от доступности и переносимости препаратов):

При доступности *флуцитозина*

А1) схема с пероральным *флуцитозином*:

- индукционная фаза – *амфотерицин В* (0,7-1,0 мг/кг/сут в/в) + *флуцитозин* (100 мг/кг/сут в 4 приёма перорально) – не менее 2-ух недель;

- консолидирующая фаза – *флуконазол* (400 мг (6 мг/кг) в сутки перорально) – не менее 8 недель.

Так как пероральный *флуцитозин* на сегодняшний день в РФ не зарегистрирован, предлагается схема лечения с парентеральным введением препарата (парентеральный *флуцитозин* зарегистрирован в РФ).

А2) схема с парентеральным *флуцитозином*:

- индукционная фаза – *амфотерицин В* (0,3 мг/кг/сут в/в) + *флуцитозин* (150 мг/кг/сут в виде быстрых инфузий) – не менее 2-ух недель;

- консолидирующая фаза – *флуконазол* (400 мг (6 мг/кг) в сутки перорально) – не менее 8 недель.

При недоступности *флуцитозина*

- индукционная фаза – *амфотерицин В*; (1,0 мг/кг/сутки в/в) или *амфотерицин В* (0,7 мг/кг/сут в/в) + *флуконазол* (800 мг/сут перорально) – не менее 2-ух недель;

- консолидирующая фаза – *флуконазол* (800 мг/сут перорально) – не менее 8 недель.

При недоступности *амфотерицина В*

- *флуконазол* (800-1200 мг/сут) – не менее 10 недель или до получения отрицательных результатов микробиологического исследования. В случае монотерапии *флуконазолом* необходим результат исследования чувствительности выделенной культуры (в случае выделения резистентного штамма – рациональной остаётся только терапия *амфотерицином В* (1 мг/кг/сут в/в) до получения отрицательных результатов посевов ликвора и крови). При использовании высоких доз *флуконазола* (более 400 мг) рекомендуется дозирование в несколько приёмов.

Всегда следует помнить о наиболее выраженных побочных эффектах *амфотерицина В*: нефротоксичность и поражение костного мозга. На фоне лечения необходимо контролировать уровень мочевины, креатинина, электролитов крови. При достижении концентрации мочевины 15 ммоль/л рекомендуется временно приостановить лечение *амфотерицином В* до нормализации её уровня. Эффективным методом снижения токсичности *амфотерицина В* является его пролонгированное введение с помощью инфузомата (6 и более часов). Важно также обеспечить пациенту достаточное поступление воды в организм и отказаться от других нефротоксических лекарственных средств. При доступности (в особенности при патологии почек у пациента) рекомендуется использовать *липосомальный амфотерицин В (ЛамВ)* или *липидный комплекс амфотерицина В (ЛКАмВ)*, которые отличаются лучшей переносимостью, меньшей токсичностью и улучшенными фармакокинетическими параметрами [38].

При доступности липидных форм *Амфотерицина В*

## Клинический обзор

Таблица 2. Классификация, клинические проявления и сроки развития ВСВИС.

Наиболее распространённые виды синдрома	Клинические данные	Наиболее вероятные сроки развития после начала или изменения АРТ
Туберкулёзный ВСВИС (ТБ-ВСВИС)	Ухудшение легочных симптомов и (или) рентгенологических данных, выраженная лихорадка, потливость, полисерозиты, увеличение лимфатических узлов, появление холодных абсцессов, симптомов менингита, возможно поражение почек, туберкуломы головного мозга [8,20]. Встречается поражение печени, которое сложно отличить от лекарственного гепатита [23]. Важно отличать множественную резистентность <i>M. tuberculosis</i> от ТБ-ВСВИС [24].	Чаще 2 – 4 недели, с медианой 12-15 дней, до 3 месяцев [2,7,20].
МАС-ВСВИС	Локальный лимфаденит, абсцедирование лимфатических узлов, подкожные и внутримышечные абсцессы, остеомиелит, менингит, легочные проявления МАС [16,20].	Чаще от 1 до 3 недель, возможно до 12 недель, с медианой 17 дней. Остеомиелит – от 7 месяцев до нескольких лет [8,10,20,25].
Криптококковый ВСВИС	Ухудшение симптомов менингита. В ЦСЖ – лимфоцитарный цитоз (чаще до 50 кл/мкл); повышение уровня белка, гипогликорахия. Угнетение сознания, мозжечковая атаксия, деменция, спастические парезы [10]. МРТ-данные демонстрируют картину хориоменингита со значительным увеличением хориоидного сплетения и гиперпродукцией ликвора. Криптококковый антиген обычно определяется в ликворе, в то время как культуральное исследование результатов не даёт. Как правило, характерно значительное повышение внутричерепного давления [8,10,26]. Часто отмечается периферический и (или) медиастиальный/абдоминальный лимфаденит [27,28,29].	1 неделя – 10 месяцев, 50% случаев в пределах первых 4 недель [10,20].
ЦМВ-ВСВИС	Хориоретинит, увеит, витреит. Ретинит чаще локализуется в прежних очагах воспаления. Высок риск быстрой потери зрения. Могут поражаться другие органы (пневмонит) [8,20].	Чаще 4-7 недель, реже до года [20].
Гепатиты В и С	Временный подъем АсТ и АлТ, что часто сложно отличить от гепатотоксичного действия препаратов [8]. Важно помнить о возможности реактивации вируса гепатита В в случае отмены эффективных в отношении него препаратов в результате изменения схемы АРТ.	1-4 неделя [10].
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)	Новые очаги в белом веществе полушарий головного мозга на МРТ, может изменяться МРТ-картина очагов (накопление контраста по периферии), может сопровождаться ухудшением состояния [10,30].	1 неделя – 26 месяцев, чаще до 6 месяцев [30].
ВПГ-1/2	Рецидив орального/генитального герпеса с обширными высыпаниями и изъязвлениями [10,31].	4-24 недели [31]
VZV-инфекция	Обширные герпетические высыпания, иногда энцефалиты [8,20].	4-17 недель, с медианой 5 недель [20].
Пневмоцистная пневмония (PCP)	Усугубление дыхательной недостаточности, усиление сухого кашля, лихорадка [32].	1-4 недель [32]

• ЛАмВ (3-4 мг/кг/сут в/в) или ЛКАмВ (5 мг/кг/сут в/в) – не менее 2-ух недель в индукционную фазу вместо амфотерицина В.

В РБ в настоящее время зарегистрированы амфотерицин В - 50000 мг/50000 ЕД; липидный комплекс амфотерицина В - 5 мг/1мл для в/в введения; флуцитозин - 1% раствор (10 мг/1 мл) для в/в введения; флуконазол в различных дозировках [38].

Клинические исследования показали, что комбинация амфотерицина В и флуцитозина дает лучший терапевтический эффект, чем каждый из них в качестве монотерапии. Кроме того, применение комбинированной терапии позволяет уменьшить терапевтическую дозу амфотерицина В и, тем самым, его токсические побочные эффекты [38]. При неэффективности выбранной схемы терапии имеет смысл удлинение индукционной фазы до 4-10 недель, повышение дозы амфотерицина В до 1,0 мг/кг/сут при удовлетворительной

переносимости. В случаях выраженного воспаления и повышения внутричерепного давления показаны ГК (0,5-1 мг/кг в сутки по преднизолону), рекомендуется дексаметазон на протяжении 2-6 недель на фоне продолжающейся противогрибковой терапии (ВЗ). НПВС в таких случаях не имеют под собой достаточной доказательной базы (СЗ).

Поддерживающая терапия (вторичная профилактика) – флуконазол (200-400 мг/сут) до достижения CD4>100 кл/мкл и неопределяемой ВН на протяжении не менее 3 месяцев (общая продолжительность противогрибковой терапии должна быть не менее 12 месяцев).

### Когда использовать глюкокортикоиды при ВСВИС?

Доказана эффективность ГК у пациентов с ТБ-ВСВИС, в особенности при наличии у них лихорадки. Вопрос о продолжительности курса решается индиви-

Таблица 3. Тактика ведения пациентов в зависимости от тяжести ВСВИС (А3) [8].

Умеренный ВСВИС	Тяжёлый ВСВИС
Стандартная терапия основного заболевания; НПВС для снижения температуры и интенсивности воспаления; продолжение АРТ; дренирование очагов; ингаляционные стероиды при явлениях бронхоспазма и кашле.	Стандартная терапия основного заболевания; *глюкокортикоиды (ГК) (1-2 мг/кг по преднизолону – 2 недели, затем плавное снижение); **прерывание АРТ в крайне тяжёлых случаях течения синдрома при неэффективности других мероприятий и при доступности контроля репликации ВИЧ; внутриглазные формы ГК и противовирусных препаратов при ЦМВ поражении глаз.

\*При назначении ГК следует крайне внимательно относиться к возможности появления у больного новых оппортунистических инфекций и постоянно мониторировать его состояние.

\*\*Описано улучшение состояния пациентов после прерывания АРТ в случае тяжёлого течения ВСВИС, однако всегда стоит учитывать риски развития резистентности ВИЧ, других оппортунистических инфекций, а также повторного ВСВИС при возобновлении терапии.

дуально [36].

С целью определения лечебной тактики у пациентов с поражением ЦНС в рамках ВСВИС отдельные авторы разделяют их на 3 группы [40]:

*I. Катастрофический ВСВИС-ЦНС:*

Пациенты с резко выраженным воспалением и повышением внутричерепного давления, ведущим к дислокации головного мозга. Несмотря на отсутствие каких-либо клинических испытаний, эксперты настоятельно рекомендуют ГК таким пациентам.

*II. Симптоматичный некатастрофический ВСВИС-ЦНС:*

Целесообразность использования ГК спорна. Показана необходимость использования короткого курса ГК при криптококковом менингите с гиперпродукцией ликвора.

*III. Асимптоматичный ВСВИС-ЦНС:*

У пациентов с отрицательной МРТ-динамикой без явного ухудшения состояния рекомендуется выжидательная тактика в отношении назначения ГК.

Продолжительность курса ГК остаётся спорной: имеются данные о безопасном использовании коротких курсов у ВИЧ-инфицированных [41], в то же время опыт отдельных экспертов говорит о том, что если курс продолжается только 3-5 дней, гораздо выше вероятность возврата синдрома после окончания терапии ГК [40].

**Прогноз.**

В целом, прогноз в отношении жизни у пациентов с ВСВИС хороший. Летальность при ВСВИС составляет 4.5% [14], согласно результатам отдельных исследований – не больше, чем в группе ВИЧ-позитивных без ВСВИС [42].

**Профилактика ВСВИС включает [8,43]:**

1. Ранняя диагностика ВИЧ-инфекции и своевременное назначение АРТ до наступления глубокого иммунодефицита и появления оппортунистических заболеваний.
2. Усовершенствование скрининга субклинически протекающих ОИ до начала АРТ.
3. Оптимизация терапии известных ОИ до начала АРТ. ВИЧ-инфицированные с ЦМВ-ретинитом в анамнезе при инициации или возобновлении АРТ должны проходить расширенное офтальмологическое исследование: каждые 3 месяца в течение первого года АРТ и незамедлительно при появлении жалоб на качество зрения (А3). У ВИЧ-инфицированных с гепати-

том В или С необходимо определять уровень трансаминаз перед началом АРТ (А1) и ежемесячно в течение первых трёх месяцев терапии (А3).

4. Интенсивное наблюдение в течение первых недель после начала АРТ. Врачу всегда следует помнить о возможности развития синдрома у пациентов с положительной динамикой количества CD4+ клеток после начала АРТ (А3). Пациенты должны быть информированы о необходимости немедленного обращения к врачу-инфекционисту при появлении симптомов ухудшения состояния здоровья после начала АРТ.
5. Ознакомление практикующих врачей с факторами риска и клиническими проявлениями ВСВИС.

Несмотря на то, что в последних научных публикациях отмечается, что такие показатели, как D-димеры, С-реактивный белок или отдельные цитокины (ИЛ-6, ИЛ-7) могут говорить о высокой вероятности ВСВИС или оппортунистических инфекций, на данный момент в клинической практике они массово не применяются по причине неоднозначности их интерпретации [10,21].

Ряд вопросов по теме профилактики ВСВИС на сегодняшний день остаётся открытым: целесообразность медикаментозной профилактики MAC-инфекции перед началом АРТ [10], перспективы использования интерлейкина-2 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора для профилактики и др. В настоящее время в этом направлении ведутся исследования.

**Результаты исследования, проведенного на базе КДО ВИЧ УЗ «ГКИБ».**

В наше ретроспективное когортное исследование, ставящее целью изучение частоты возникновения ВСВИС, выявление клинико-лабораторных особенностей и факторов риска развития ВСВИС, были включены 444 ВИЧ-позитивных пациента, наблюдавшихся с января 2002 г. по январь 2012 г., из которых согласно критериям включения (развитие новой или прогрессирование уже выявленной оппортунистической инфекции и некоторых других заболеваний после начала АРТ, резкое снижение вирусной нагрузки ВИЧ, увеличение содержания в крови CD4+Т-лимфоцитов (кл/мкл или %) у 29 пациентов был диагностирован ВСВИС. Продолжительность исследования составила 2661 человеко-лет. Таким образом, частота ВСВИС в нашем

## Клинический обзор

Таблица 4. Абсолютное число случаев, сроки наступления после начала АРТ и основные клинические проявления ВСВИС.

Этиология	Число случаев, абс. (%)	Время наступления, недели, медиана (диапазон)	Клинические проявления
ТБ-ВСВИС	9 (31)	9 (4-16)	Легочной и внелегочный туберкулез
VZV-инфекция	7 (24,1)	16 (5-28)	Кожные формы
PCP	2 (6,9)	1,2 (1-1,3)	Пневмоцистная пневмония
ВПГ	1 (3,4)	14	Генитальный герпес
T.gondii	1 (3,4)	3	Энцефалит
ЦМВ	1 (3,4)	1	ЦМВ-увеит
C.neoformans	1 (3,4)	7	Менингит
Лимфомы	1 (3,4)	48	Первичная лимфома мозга
Саркома Капоши	1 (3,4)	9	Кожная диссеминация
Псориаз	1 (3,4)	7	Развитие суставной формы.
Неуточнённая этиология	4 (13,8)	6 (2-24)	Менингоэнцефалит неуточненной грибковой этиологии, экссудативный плеврит, стволового мозжечкового МЭ, серозный менингит.

исследовании - 10,8 случаев на 1000 человеко-лет.

Согласно полученным данным в 48,3% случаев ВСВИС протекал в нетяжелой форме без развития заболеваний, характеризующих 4 клиническую стадию ВИЧ-инфекции, в то время как в 31% случаев состояние пациента требовало изменения стадии в связи с развившимися оппортунистическими инфекциями и опухолями. Летальность составила 20,7% (95%CI; 9,9 – 38,5). Полученные данные приведены в таблице 4.

Несмотря на то, что по некоторым данным опоясывающий герпес развивается вне зависимости от способности организма генерировать воспалительный ответ, в нашем исследовании мы рассматривали возникновение случаев VZV-инфекции на фоне АРТ в качестве случая ВСВИС.

Чаще всего ВСВИС ассоциирован именно с туберкулезом. Критерии демаскированного ВСВИС-ТБ [44]: пациент до назначения АРТ не получал противотуберкулезную терапию (ПТП);

диагноз активного туберкулеза был поставлен после начала АРТ;

активный туберкулез развился в течение 3 месяцев от начала АРТ.

**Парадоксальный ТБ-ВСВИС** характеризуется развитием парадоксальной реакции после начала АРТ у пациентов с ранее поставленным диагнозом легочного или экстрапульмонального туберкулеза, которые получали ПТП, и во время лечения отмечалась стабилизация патологического процесса или значительное

улучшение состояния ВИЧ-позитивного пациента. Однако должны быть исключены мультирезистентность возбудителя, низкая приверженность пациента лечению, лекарственная токсичность или лекарственное взаимодействие, возможность иного заболевания (оппортунистические инфекции или злокачественные новообразования).

Согласно вышеперечисленным критериям 6 из 9 случаев туберкулеза можно отнести к парадоксальному ТБ-ВСВИС. В нашем исследовании причиной 50% летальных исходов среди пациентов группы «случай» явился именно данный тип ВСВИС, ассоциированный с туберкулезом.

Большой интерес представляет возникновение 2 случаев пневмоцистной пневмонии через 7 и 10 дней после начала ВААРТ, что может быть отчасти объяснено недостаточной профилактикой пневмоцистной пневмонии триметопримом-сульфаметоксазолом. В зарубежной литературе имеются данные и об ухудшении течения пневмоцистной пневмонии [37], и о варианте демаскированного PCP-ВСВИС [45-47].

Псориаз имеет свои особенности на фоне лечения АРТ и в большинстве случаев терапия положительно влияет на течение заболевания [48], однако в нашем исследовании мы обнаружили ухудшение состояния пациента и переход псориаза в тяжелую суставную форму на фоне высокой приверженности антиретровирусной терапии.

В работе также изучалась частота развития ВСВИС при использовании различных схем АРТ (таблица 5).

При анализе таблицы частотного распределения было замечено, что пациенты со ВСВИС чаще получали схемы с ингибиторами протеазы (ИП(/r)), что послужило основанием для включения ингибиторов протеазы в модель логистической регрессии.

В ходе исследования было показано, что риск возникновения ВСВИС в исследуемой группе связан с присутствием в схеме АРТ ингибитора протеазы – лопинавир/ритонавира (OR 5.37; 95%CI; 2.38-12.1; P=0.004), что может быть объяснено фармакологическими свой-

Таблица 5. Сравнительная характеристика режимов АРТ в группах «случай» и «контроль».

	«Случай», абс. (%)	«Контроль», абс. (%)
2НИОТ + ННИОТ	13 (44,8)	24 (82,8)
2 НИОТ + ИП/r	16 (55,2)	5 (17,2)

ствами ингибиторов протеазы, которые оказывают иммуномодулирующий и антиапоптотический эффекты.

#### Литература

1. *Murdoch, D.M.* et al. Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study / D.M. Murdoch et al. // *AIDS*. – 2008. – Vol. 22, № 5. – P. 601–610.
2. *Karmakar, S.* et al. Clinical Characteristics of Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in North Indian Population of HIV/AIDS Patients Receiving HAART / S. Karmakar et al. // *Clinical and Developmental Immunology*. – 2010. – Vol. 2011.
3. *Liu, M.* et al. [Clinical characteristics of highly active antiretroviral therapy-associated immune reconstruction inflammation in acquired immunodeficiency syndrome] / M. Liu et al. // *Zhonghua yi xue za zhi*. – 2011. – Vol. 91, № 5. – P. 304–308.
4. *Jacobson, M.A.* et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of HAART / M.A. Jacobson et al. // *The Lancet*. – 1997. – Vol. 349. P. 1443-1445.
5. *Race, E.M.* et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of proteaseinhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease / E. M. Race et al. // *The Lancet*. – 1998. – Vol. 351. P. 252-255.
6. *IDSА: Index* [Электронный ресурс].- 2013. - Режим доступа: <http://www.idsociety.org/Index.aspx>. - Дата доступа: 15.06.2013.
7. *Home - MED - International Network Study of HIV-Associated IRIS, University of Minnesota* [Электронный ресурс].- 2013. - Режим доступа: <http://www.med.umn.edu/inshi/>. - Дата доступа: 15.06.2013.
8. *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) in HIV-Infected Patients* | [hivguidelines.org](http://hivguidelines.org) [Электронный ресурс].- 2013. - Режим доступа: <http://www.hivguidelines.org/clinical-guidelines/adults/immune-reconstitution-inflammatory-syndrome-iris-in-hiv-infected-patients/>. - Дата доступа: 15.06.2013.
9. *Rating Scheme for Recommendations* | [hivguidelines.org](http://hivguidelines.org) [Электронный ресурс].- 2013. - Режим доступа: <http://www.hivguidelines.org/clinical-guidelines/rating-scheme-for-recommendations/>. - Дата доступа: 15.06.2013.
10. *Hoffmann, Ch. & Rockstroh, J.K.* HIV 2011 / Ch. Hoffmann, J.K. Rockstroh // *Medizin Fokus Verlag*. – 2011. – P. 394-399.
11. *Singh, N.* et al. An immune reconstitution syndrome-like illness associated with *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients / N. Singh et al. // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2005. – Vol. 40, № 12. – P. 1756–1761.
12. *Cheng, V.C.* et al. Immunorestitution diseases in patients not infected with HIV / V.C. Cheng et al. // *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. – 2001. – Vol. 20, № 6. – P. 402–406.
13. *Sun, H.-Y. & Singh, N.* Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunocompromised patients / H.-Y. Sun, N. Singh // *Current opinion in infectious diseases*. – 2009. – Vol. 22, № 4. – P. 394–402.
14. *Müller, M.* et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis / M. Müller et al. // *The Lancet infectious diseases*. – 2010. – Vol. 10, № 4. – P. 251–261.
15. *Shelburne, S.A.* et al. Incidence and Risk Factors for Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) During Highly Active Antiretroviral Therapy / S.A. Shelburne et al. // *AIDS*. – 2005. – Vol. 19, №4. – P. 399-406.
16. *Ratnam, I.* et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort / I. Ratnam et al. // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2006. – Vol. 42, № 3. – P. 418–427.
17. *Meintjes, G. & Boulle, A.* Immune reconstitution inflammatory syndrome in a large multicenter cohort study: case definition and comparability / G. Meintjes, A. Boulle // *Expert review of anti-infective therapy*. – 2012. – Vol. 10, № 7. P. 737-741.
18. *Novak, R.M.* et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: incidence and implications for mortality / R.M. Novak et al. // *AIDS (London, England)*. – 2012. – Vol. 26, № 6. – P. 721–730.
19. *French, M.A.* Immune reconstitution inflammatory syndrome: immune restoration disease 20 years on / M.A. French // *The Medical journal of Australia*. – 2012. – Vol. 196, № 5. – P. 318–321.
20. *Murdoch, D.M.* et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options / D.M. Murdoch et al. // *AIDS Research and Therapy*. – 2007. – Vol. 4, № 1. – P. 9.
21. *Boulware, D.R.* et al. Clinical Features and Serum Biomarkers in HIV Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome after Cryptococcal Meningitis: A Prospective Cohort Study / D.R. Boulware et al. // *PLoS Medicine*. – 2010. – Vol. 7, № 12.
22. *De Boer, M.G.J.* et al. Immune restoration disease in HIV-infected individuals receiving highly active antiretroviral therapy: clinical and immunological characteristics / M.G.J. de Boer et al. // *The Netherlands journal of medicine*. – 2003. – Vol. 61, № 12. – P. 408–412.
23. *Lawn, S.D. & Wood, R.* Hepatic involvement with tuberculosis-associated immune reconstitution disease / S.D. Lawn, R. Wood // *AIDS*. – 2007. – Vol. 21. – P. 2362-2363.
24. *Meintjes, G.* et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings / G. Meintjes et al. // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2008. – Vol. 8, № 8. – P. 516–523.
25. *Babiker, Z.O.E.* et al. Mycobacterium avium complex suppurative parotitis in a patient with human immunodeficiency virus infection presenting with immune reconstitution inflammatory syndrome / Z.O.E. Babiker et al. // *Journal of medical microbiology*. – 2010. – Vol. 59, № Pt 11. – P. 1365–1367.
26. *Meintjes, G. & Lynen, L.* Prevention and treatment of the immune reconstitution inflammatory syndrome / G. Meintjes, L. Lynen // *Current Opinion in HIV and AIDS*. – 2008. – Vol. 3, № 4. – P. 468–476.
27. *Perfect, J.R.* et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america / J.R. Perfect et al. // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2010. – Vol. 50, № 3. – P. 291–322.
28. *Mardi, K. & Kaushal, V.* Cryptococcal mesenteric lymphadenitis in an immunocompromised host / K. Mardi, V. Kaushal // *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases*. – 2012. – Vol. 33, № 1. – P. 60–61.
29. *Skiest, D.J.* Hester, L.J. & Hardy, R.D. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome: report of four cases in three patients and review of the literature / D.J. Skiest, L.J. Hester, R.D. Hardy // *The Journal of infection*. – 2005. – Vol. 51, № 5. – P. E289–297.
30. *Tan, K.* et al. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids / K. Tan et al. // *Neurology*. – 2009. – Vol. 72, № 17. – P. 1458–1464.
31. *Fox, P.A.* et al. Chronic erosive herpes simplex virus infection of the penis, a possible immune reconstitution disease / P.A. Fox et al. // *HIV medicine*. – 1999. – Vol. 1, № 1. – P. 10–18.
32. *Morris, A. & Gingo, M.* Pneumocystis jirovecii pneumonia [Электронный ресурс].- 2013. - / A. Morris, M. Gingo // Режим доступа: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/>

## Клинический обзор

monograph/19/treatment/evidence/references/0908.html. - Дата доступа: 15.06.2013.

33. *Jacobson, C.A. & Abramson, J.S.* HIV-Associated Hodgkin's Lymphoma: Prognosis and Therapy in the Era of cART / C.A. Jacobson, J.S. Abramson // *Advances in hematology*. – 2012. – Vol. 2012, – P. 507257.

34. *Daum, S.* et al. [Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) of the small bowel in an immunocompromised patient suffering from systemic lupus erythematosus and non-tuberculous mycobacteriosis] / S. Daum et al. // *Zeitschrift für Rheumatologie*. – 2008. – Vol. 67, № 4. – P. 277–278, 280–283.

35. *Osei-Sekyere, B. & Karstaedt, A.S.* Immune reconstitution inflammatory syndrome involving the skin / B. Osei-Sekyere, A.S. Karstaedt // *Clinical and experimental dermatology*. – 2010. – Vol. 35, № 5. – P. 477–481.

36. *Nuttall, J.J.* et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine-induced complications in children treated with highly active antiretroviral therapy / J.J. Nuttall et al. // *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. – 2008. – Vol. 12, № 6. – P. E99–105.

37. *French, M.A.* et al. Immune Restoration Disease After Antiretroviral Therapy / M.A. French et al. // *AIDS*. – 2004. – Vol. 18, № 12. – P. 1615-1627.

38. *Реестры УП ЦЭИС [Электронный ресурс]*.- 2013. - Режим доступа: <http://rceth.by/Refbank/>. - Дата доступа: 15.06.2013.

39. *Viskovic, K. & Begovac, J.* Tuberculosis-Associated Immune Reconstruction Inflammatory Syndrome (TB-IRIS) in HIV-Infected Patients: Report of Two Cases and the Literature Overview / K. Viskovic, J. Begovac // *Case Reports in Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 2013, – P. 1–7.

40. *Johnson, T. & Nath, A.* Neurological complications of immune reconstitution in HIV-infected populations / T. Johnson, A. Nath // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2010. – Vol. 1184, № 1. – P. 106–120.

41. *McComsey, G.A.* et al. Placebo-controlled trial of prednisolone in advanced HIV-1 infection / G.A. McComsey et al. // *AIDS*. – 2001. – Vol. 15. – P. 321–327.

42. *Park, W.B.* et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the first year after HAART: influence on long-term clinical outcome / W.B. Park et al. // *AIDS (London, England)*. – 2006. – Vol. 20, № 18. – P. 2390–2392.

43. *Haddow, L.J.* et al. Incidence, Clinical Spectrum, Risk Factors and Impact of HIV-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in South Africa / L.J. Haddow et al. // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7, № 11. – P. E40623.

44. *TB-IRIS Case Definition - MED - International Network Study of HIV-Associated IRIS, University of Minnesota [Электронный ресурс]*.- 2013. - Режим доступа: [http://www.med.umn.edu/inshi/definitions/TB\\_IRIS/home.html](http://www.med.umn.edu/inshi/definitions/TB_IRIS/home.html). - Дата доступа: 15.06.2013.

45. *Wislez, M.* et al. Acute respiratory failure following HAART introduction in patients treated for *Pneumocystis carinii* pneumonia / M. Wislez et al. // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2001. – Vol. 164, № 5. – P. 847–851.

46. *Dean, G.L.* et al. Transient clinical deterioration in HIV patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia after starting highly active antiretroviral therapy: another case of immune restoration inflammatory syndrome / G.L. Dean et al. // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2002. – Vol. 165, № 12. – P. 1670; author reply 1670.

47. *Koval, C.E.* et al. Immune reconstitution syndrome after successful treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in a man with human immunodeficiency virus type 1 infection / C.E. Koval et al. // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2002. – Vol. 35, № 4. – P. 491–493.

48. *Kreuter, A.* et al. Dermatological diseases and signs of HIV infection / A. Kreuter et al. // *European journal of medical research*. – 2002. – Vol. 7. – P. 57-62.

Поступила 13.05.2013 г.