



УДК 616.98:578.828.6HIV-085.37-06:616-002

Н. В. Матиевская

**ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ  
ИММУНИТЕТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ:  
ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ,  
ИСХОДЫ, ПРОФИЛАКТИКА**

44

*Установлено, что снижение высокой частоты (62,5 %) неблагоприятных исходов тяжелых форм воспалительного синдрома восстановления иммунитета может быть достигнуто проведением адекватного мониторинга ВИЧ-инфицированных пациентов, заключающегося в раннем выявлении, лечении и профилактике коинфекций и своевременном устранении других возможных факторов риска.*

*This article claims that a decrease in the high frequency (62,5 %) of unfavourable outcomes of severe immune reconstitution inflammatory syndrome can be achieved through an adequate monitoring of HIV-infected patients consisting in early detection, treatment and prevention of coinfections and swift elimination of other risk factors.*

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, осложнения, воспалительный синдром восстановления иммунитета.

**Key words:** HIV-infection, antiretroviral therapy, complications, inflammatory syndrome of immunity reconstitution.

**Введение.** Внедрение в клиническую практику с середины 1990-х гг. антиретровирусной терапии (АРТ) в виде комбинации трех и более антиретровирусных препаратов (АРП) позволило в определенной мере контролировать течение ВИЧ-инфекции, замедлить прогрессирование болезни в СПИД, увеличить продолжительность и улучшить качество жизни инфицированных пациентов [1]. Однако накопленный опыт динамического наблюдения за больными ВИЧ-инфекцией, получающими АРП, позволил выявить ряд негативных эффектов АРТ: формирование резистентности ВИЧ к АРП, развитие побочных эффектов, одним из которых является воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ) у пациентов, ответивших на АРТ [2].

ВСВИ (IRIS – immune reconstitution inflammatory syndrome) – появление новых или обострение ранее пролеченных инфекционных или неинфекционных заболеваний у инфицированных пациентов на фоне положительного иммунологического и вирусологического ответа на АРТ [2; 3]. Выделяют два варианта ВСВИ:

1) обострение заболеваний, имевших латентное или субклиническое течение и не представлявших проблемы для пациента до начала АРТ;



2) «парадоксальное» обострение заболеваний, имевших манифестное течение, диагностированных и пролеченных до начала АРТ [4].

Частота возникновения ВСВИ, исходя из информации в специальной литературе, варьируется от 17 до 32 %, хотя некоторые авторы приводят данные по туберкулезу до 45–50 %. Можно предположить, что из-за сложности диагностики ВСВИ нередко ставят другие диагнозы, в связи с чем истинная частота его развития остается неизвестной [1; 4; 7].

Патогенетические механизмы ВСВИ связаны с качественными и количественными изменениями субпопуляций лимфоцитов в результате супрессии ВИЧ при эффективной АРТ. Увеличение уровня CD4+ в ранний период АРТ связано не с абсолютным ростом количества клеток, а с перераспределением их в организме больного и поступлением в кровоток клеток из периферических лимфатических узлов, где в основном сосредоточены активированные CD4+-лимфоциты памяти [1; 5–7].

Установлено, что практически каждый ВИЧ-инфицированный пациент имеет различные варианты коинфекции (вирусы гепатита В и/или С (ВГВ, ВГС), туберкулез, токсоплазмоз, вирус Эпштейна – Барра (ВЭБ-инфекция), кандидоз и др.). Это создает условия для запуска вторичного иммунного ответа на имеющиеся у больного инфекционные и неинфекционные антигены, что и проявляется манифестацией ВСВИ у части больных. Во многих клинических исследованиях показано, что начальный этап перераспределения CD4+-лимфоцитов и, соответственно, риск возникновения ВСВИ более выражен у больных с «продвинутой» стадией СПИД [8–11].

В настоящее время в патогенезе ВСВИ большое значение придается дисбалансу провоспалительных (Th1, Th17 и др.) и противовоспалительных (Treg) субпопуляций Т-лимфоцитов. Хроническая активация иммунной системы, которая имеет место у ВИЧ-инфицированных пациентов, проявляется увеличением экспрессии маркеров активации иммунной системы. В то же время отмечается снижение Treg клеток (CD4+, CD25+, FoxP3+), которые ингибируют пролиферацию и созревание эффекторных Т-лимфоцитов и тормозят избыточный воспалительный ответ. Количественный дисбаланс воспалительных и противовоспалительных факторов иммунного ответа, а также их функциональная неполноценность могут приводить к формированию выраженного неконтролируемого ВСВИ на различные патогены [12–14].

Клиническую вариабельность ВСВИ связывают с генетически детерминированной индивидуальной способностью реагировать на различные инфекционные и неинфекционные агенты [1].

**Цель исследования** — оценить частоту, факторы риска, клинические проявления и исходы ВСВИ у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ.

**Методология.** Под наблюдением находилось 73 ВИЧ-инфицированных пациента: 33 (45,2 %) женщины и 40 (54,8 %) мужчин, получавших различные схемы АРТ. Средний возраст обследованных составил  $33,9 \pm 10,1$  года. Преобладал половой механизм инфицирования, парентеральный установлен у 32 (43,8 %) наблюдавшихся. По клиническим



стадиям ВИЧ-инфекции (ВОЗ, 2006) на момент назначения АРТ пациенты распределились следующим образом: 1-я клиническая категория – 13 (17,8 %); 2-я – 19 (26,0 %); 3-я – 17 (23,7 %); 4-я – 24 (32,9 %). СПИД был диагностирован у 41 (56,2 %) человека. Продолжительность наблюдения составила от 6 месяцев до 8 лет.

Диагностика ВСВИ осуществлялась на основании общепринятых критериев:

- документально установленная ВИЧ-инфекция;
- получение схем АРТ;
- наличие положительного ответа на АРТ, определяемого по одному или двум критериям: иммунологическому – рост показателя CD4+ лимфоцитов, вирусологическому – снижение уровня вирусной нагрузки ВИЧ;
- обострение заболеваний, имевших латентное течение или пролеченных до начала АРТ [3; 4].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета «Статистика 6.0».

**Результаты.** В зависимости от результатов АРТ ВИЧ-инфицированные пациенты, получавшие различные схемы данной терапии, были разделены на 3 группы: 1-я – ответ на АРТ (ОТ), 2-я – не-ответ (не-ОТ) и 3-я – развитие ВСВИ. В 1-ю группу вошли 43 (58,9 %) пациента, у которых отмечен позитивный клинический и лабораторный (иммунологический и вирусологический) ответ на АРТ; во 2-ю – 22 (30,1 %) пациента с отсутствием лабораторного ответа на терапию и прогрессированием ВИЧ-инфекции, в 3-ю – 8 (11 %) пациентов с проявлением ВСВИ.

Таким образом, частота ВСВИ среди пациентов, ответивших на АРТ, составила 15,7 % (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов  
в зависимости от результатов АРТ

Показатель	Группа, чел./%		
	1-я (ОТ)	2-я (не-ОТ)	3-я (ВСВИ)
Пол:			
мужчины	25/58,1	11/50	4/50
женщины	18/41,9	11/50	4/50
Средний возраст	34,2±8,2	33,1±4,7	34,6±7,1
Инъекционные наркоманы	12/37,2	16/72,7	4/50
Алкоголизм	13/30,2	12/54,6	4/50
Коинфекция ВГС	22/51,2	19/86,4	6/75
Туберкулез	5/11,6	12/54,6	2/25
СПИД на начало АРТ	20/46,5	18/81,8	3/37,5
«Стаж» ВИЧ-инфекции на момент начала АРТ, годы	4,2±3,3*	6,0±4,6	7,8±1,5**
АРТ в анамнезе	0	10/45,5	1

Примечание: \* – достоверное различие со 2-й группой (Mann-Whitney U Test); \*\* – достоверное различие с 1-й группой ВСВИ.



Как видно из таблицы 1, не выявлено достоверных различий в группах пациентов по полу и возрасту. В то же время у пациентов с ВСВИ более длительный «стаж» ВИЧ-инфекции на момент начала АРТ (от 5 до 10 лет), при этом различия с 1-й группой были достоверными ( $p < 0,05$ ).

Наибольшее число пациентов, потреблявших инъекционные наркопрепараты, алкоголь, имевших коинфекции ВГС, туберкулез и СПИД, отмечено во 2-й группе. Необходимо подчеркнуть, что основной проблемой пациентов этой группы была низкая дисциплина в приеме противовирусных препаратов: 45,5% самовольно прерывали терапию, что явилось причиной назначения повторных курсов АРТ.

Характеристика АРТ, которую получали пациенты, представлена в таблице 2.

47

Таблица 2

## Характеристика АРТ

Показатель	Группа, чел.		
	1-я (ОТ)	2-я (не-ОТ)	3-я (ВСВИ)
Продолжительность АРТ:			
до 1 года	16 (37,2)*	11 (50)	7 (100)
от 1 года до 2 лет	14 (32,6)	6 (27,3)	1
более 2 лет	13 (30,2)	5 (22,7)	—
Средний курс АРТ, годы	2,1	1,6	0,5
AZT + LMV + EFV	34 (79,1)	16 (72,3)	6 (75)
AZT + LMV + NVP	4	1	1
AZT + LMV + ABC	4	3	1
Схемы с ИП	1	2	0
Замены стартовой схемы АРТ	5 (11,6)	7(31,8)	4 (50)

*Примечание:* \* – в скобках указан показатель в %. AZT – азидотимидин, LMV – ламивудин, EFV – эфавиренц, NVP – невирапин, ABC – абакавир, ИП – ингибиторы протеазы.

Как видно из данной таблицы, наиболее распространенная схема приема препаратов включала в себя азидотимидин + ламивудин + эфавиренц (AZT + LMV + EFV). В Беларуси в настоящее время она является рекомендуемой стартовой схемой АРТ. Замены стартовой схемы АРТ выполнены у четырех пациентов с манифестацией ВСВИ, что было связано с развитием тяжелой анемии и необходимостью исключения из схемы азидотимидина.

Как следует из представленных данных, ВСВИ возникал чаще всего в течение первого года после назначения терапии.

В литературе имеются сообщения о более высоком риске ВСВИ при получении схем с ингибиторами протеазы (ИП). Однако в нашем наблюдении таких случаев не было отмечено [7].

Показатели CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов в группах пациентов представлены в таблице 3.

Таблица 3

## Показатели Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных пациентов

Среднее ± SD	Группа		
	1-я (ОТ)	2-я (не-ОТ)	3-я (ВСВИ)
CD4± до АРТ, %	14,7 ± 8,3*	15,7 ± 10,8	14,2 ± 7,9
CD4± до АРТ, кл/мкл	202,185 ± 135,9	175,9 ± 109,7	186,5 ± 101,7
CD4± на фоне АРТ, %	24,1 ± 9,6**	9,2 ± 5,3	22,3 ± 7,8**
CD4± на фоне АРТ, кл/мкл	426,0 ± 255,2**	75,2 ± 89,1	300,3 ± 118,9**
CD8± до АРТ, %	53,9 ± 17,3	54,8 ± 13,9	60,9 ± 21,8
CD8± до АРТ, кл/мкл	709,8 ± 392,6	749,2 ± 427,1	1025,8 ± 472,6
CD8± на фоне АРТ, %	52,1 ± 12,2**	67,3 ± 18,5	50,3 ± 18,4
CD8± на фоне АРТ, кл/мкл	122,5 ± 142,4**	543,7 ± 359,8	757,0968 ± 535,5
ИРИ до АРТ, усл. ед.	0,3 ± 0,3	0,64 ± 1	0,3 ± 0,3
ИРИ на фоне АРТ, усл. ед.	0,5 ± 0,3**	0,13 ± 0,1	0,5 ± 0,2**

Примечание: \* – среднее значение со стандартным отклонением; \*\* – достоверное различие со 2-й группой ( $p < 0,05$ ) (Mann-Whitney U Test).

Как видно из данной таблицы, исходные показатели CD4+- и CD8+-лимфоцитов достоверно не различались в группах пациентов. В то же время данные параметры на фоне АРТ в 1-й (ОТ) и 3-й (ВСВИ) группах были достоверно выше в сравнении со 2-й группой (не-ОТ). Отмечено также достоверное различие показателей иммунорегуляторного индекса (ИРИ), отражающего отношение показателей CD4+/CD8+. Во 2-й группе пациентов этот показатель имел наиболее низкие значения. В 1-й и 3-й группах установлен достоверный рост абсолютного показателя CD4+-лимфоцитов на фоне АРТ ( $p < 0,05$ , Wilcoxon Test). В то же время во 2-й группе отмечено достоверное снижение относительного и абсолютного показателя CD4+-лимфоцитов ( $p < 0,05$ , Wilcoxon Test).

Показатели вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ в группах пациентов АРТ представлены в таблице 4.

Таблица 4

## Динамика ВН ВИЧ (медиана, интерквартильный размах), кл/мл

Вирусная нагрузка	Группа		
	1-я (ОТ)	2-я (не-ОТ)	3-я (ВСВИ)
До АРТ	30 000 (699 – 1 800 000)	46 683 (3050 – 423 358)	38 188 (26 376 – 50 000)
На фоне АРТ	< 500 (< 500 – 31 000)*	40 433 (14 000 – 355 185)	< 500**

Примечание: \* – достоверное различие со 2-й группой (Mann-Whitney U Test); \*\* – достоверное различие с 1-й и 2-й группами.



Как следует из таблицы 4, несмотря на приблизительно одинаковый исходный уровень ВН ВИЧ, в результате лечения были отмечены достоверно более низкие показатели в 1-й и 3-й группах, тогда как во 2-й группе у части пациентов выявлен рост исходного уровня ВН в связи с неэффективностью терапии.

Клинические проявления ВСВИ, сроки их возникновения после начала АРТ, исходы, вероятный «стаж» ВИЧ-инфекции до присоединения АРТ в группе наблюдения представлены в таблице 5.

Таблица 5

**Сроки возникновения, проявления и исходы ВСВИ**

«Стаж» ВИЧ-инфекции, лет	Срок ВСВИ	Доминирующий клинический синдром ВСВИ	Исход ВСВИ
9	1 неделя	Гнойный менингоэнцефалит (сепсис)	Смерть
7	2,5 месяца	Токсоплазмоз головного мозга: левосторонний гемипарез с интеллектуально-мнестическими расстройствами	Улучшение состояния
8	2 недели	Правосторонняя нижнедолевая пневмония	Улучшение состояния
5	4 месяца	Инфильтративный туберкулез легких, осложненный левосторонним экссудативным плевритом	Улучшение состояния
8	1 месяц	Милиарный туберкулез легких Лимфомы головного мозга	Смерть
7	6 месяцев	Хроническая HCV-инфекция, декомпенсация цирроза печени	Смерть
10	2,5 месяца	Неходжкинская лимфома	Смерть
9	12 месяцев	Генерализованная ВЭБ-инфекция. Ходжкинская лимфома	Смерть

Несмотря на различия в клинических проявлениях ВСВИ, общими признаками у всех пациентов были острое начало, повышение температуры тела до фебрильных цифр и выше, ухудшение общего состояния. Из восьми наблюдаемых больных с ВСВИ семи потребовалось лечение в отделении интенсивной терапии. Из восьми пациентов умерли пятеро (62,5%). Сроки наступления летального исхода от начала АРТ составили: первые 2 недели — два больных, 12 месяцев — один, 14 месяцев — один, 18 месяцев — один.

Как видно из таблицы 5, минимальный срок возникновения ВСВИ после присоединения АРТ составил 1 неделю, максимальный — 12 месяцев.

Полная отмена АРТ после развития ВСВИ была произведена у трех больных, кратковременная отмена до стабилизации состояния — у одного, семь больных получали этиотропную противoinфекционную терапию, семерым назначались глюкокортикостероидные гормоны.

Частота наиболее значимых факторов риска ВСВИ представлена в таблице 6.



Таблица 6

## Факторы риска возникновения ВСВИ

Фактор	Частота возникновения в группе ВСВИ, чел./%
Уровень CD4+-лимфоцитов (менее 200 кл/мкл) перед началом АРТ	6/75
Снижение уровня ВН ВИЧ (более 2 log) в течение первых 90 дней АРТ	4 из 4/100*
Короткий интервал между терапией оппортунистических инфекций и присоединением АРТ	3/37,5
Повышенная антигенная нагрузка пациента (наличие различных вариантов коинфекций)	8/100

Примечание: \* – ВН ВИЧ в динамике АРТ была определена у четырех пациентов в группе.

Как следует из представленных данных, до начала АРТ у большинства пациентов показатель CD4+-лимфоцитов был ниже 200 кл/мкл, при этом «продвинутой» иммуносупрессия (менее 50 кл/мкл) была у одного пациента. ВН ВИЧ в динамике лечения была определена у четырех пациентов. У всех у них в течение первых 3 месяцев имел место нетестируемый уровень РНК ВИЧ, что свидетельствовало о быстром вирусологическом ответе на терапию.

АРТ после терапии оппортунистических инфекций (ОИ) была назначена четырем больным в условиях стационара. У троих из них было отмечено обострение и утяжеление фоновой патологии (туберкулез, гнойный менингоэнцефалит, бактериальная пневмония) в течение 1 месяца после начала АРТ. У остальных четырех пациентов АРТ назначалась амбулаторно на фоне их удовлетворительного общего состояния.

**Заключение, выводы.** Частота воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ), выявленная у 73 ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию, составила 11 %. Истинная частота развития ВСВИ может быть выше 11 %, поскольку в наблюдаемую группу не вошли пациенты с легкими, локализованными и среднетяжелыми формами, при которых не потребовалась госпитализация в стационар.

Наиболее значимыми факторами риска возникновения ВСВИ являются выраженная иммуносупрессия на момент начала АРТ ( $CD4+ < 200$  кл/мкл) и наличие различных вариантов коинфекций (повышенная антигенная нагрузка).

Клинические проявления ВСВИ характеризуются тяжелым течением обострений наиболее распространенных коинфекций (ВГС-инфекции, токсоплазма, ВЭБ-инфекции, туберкулеза и др.).

Снижение высокой частоты (62,5 %) неблагоприятных исходов тяжелых форм ВСВИ, включая летальные, может быть достигнуто проведением адекватного мониторинга ВИЧ-инфицированных пациентов, заключающегося в раннем выявлении, лечении и профилактике коинфекций и своевременном устранении других возможных факторов риска.



### Список литературы

1. David M., Willem D.F., Annelies V., Charles F. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options // *AIDS Research and Therapy*. 2007. P. 4–9. URL: [www.aidsrestherapy.com/content/4/1/9](http://www.aidsrestherapy.com/content/4/1/9) (дата обращения: 21.12.2011).
2. Shelburne S. A., Visnegarwala F., Darcourt J. et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy // *AIDS*. 2005. Vol. 19, №4. P. 399–406.
3. Breton G., Duval X., Estellat C. et al. Determinants of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV Type 1–Infected Patients with Tuberculosis after Initiation of Antiretroviral Therapy // *Clinical Infectious Diseases*. 2004. №39. P. 1709–1712.
4. Jevtović D. J., Salemović D., Ranin J. et al. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy // *2005 British HIV Association HIV Medicine*. 2005. №6. P. 140–143.
5. Cepeda L., Salobreña A., Ortega K. et al. Oral lesions and immune reconstitution syndrome in HIV+/AIDS patients receiving highly active antiretroviral therapy. Epidemiological evidence // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008. №13(2). P. 85–93.
6. Bucy R. P., Hockett R. D., Derdeyn C. A. et al. Pat Initial increase in blood CD4+ lymphocytes after HIV antiretroviral therapy reflects redistribution from lymphoid tissues // *J. Clin. Invest*. 1999. №103. P. 1391–1398.
7. Shelburne S.A., Montes M., Hamil R.J. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006. №57. P. 167–170.
8. Beishuizen S.J., Geerlings S.E. Immune reconstitution inflammatory syndrome: immunopathogenesis, risk factors, diagnosis, treatment and prevention // *The Netherlands Journal of medicine*. 2009. Vol. 67, №10. P. 327–331.
9. *Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America* // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2009. Vol. 58, №RR-4. URL: [www.cdc.gov/mmwr](http://www.cdc.gov/mmwr) (дата обращения: 21.12.2011).
10. Барлет Д., Галант Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. М., 2010.
11. Grant P. M., Komarow L., Andersen J. et al. Risk Factor Analyses for Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in a Randomized Study of Early vs. Deferred ART during an Opportunistic Infection // *PLoS ONE*. 2010. Vol. 5. URL: [www.plosone.org](http://www.plosone.org) (дата обращения 21.12.2011).
12. Bonham S., Meya D. B., Bohjanen P. R., Boulware D. R. Biomarkers of HIV Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome // *Biomark. Med*. 2008. №2(4). P. 349–361.
13. Breton G., Adle-Biassette H., Therby A. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients with disseminated histoplasmosis // *AIDS*. 2006. №20. P. 119–132.
14. French M.A., Price P., Stone S.F. Immune restoration disease after antiretroviral therapy // *AIDS*. 2004. №18. P. 1615–1627.

### Об авторе

Наталья Васильевна Матиевская — канд. мед. наук, доц., Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь.  
E-mail: [natamati@mail.ru](mailto:natamati@mail.ru)

### About author

Dr Natalya Masiyevskaya, Associate Professor, Grodno State Medical University, Belarus.  
E-mail: [natamati@mail.ru](mailto:natamati@mail.ru)