



# ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ (ВСВИС)

Доскожаева С.Т.

Алматинский государственный институт усовершенствования врачей

**Резюме:** Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС) развивается после начала антиретровирусной терапии (АРТ), чаще у пациентов с числом CD4-лимфоцитов менее 100 в 1 мм (около 10%). В большинстве случаев по-прежнему больные получают антиретровирусную терапию и лечение вторичных заболеваний, включая оппортунистические инфекции. Наиболее эффективными считаются нестероидные противовоспалительные препараты, хотя некоторые пациенты нуждаются в назначении стероидов. При развитии ВСВИС только в угрожающих жизни случаях необходима отмена антиретровирусной терапии.

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

## IMMUNE RECONSTITUTION INFLAMMATORY SYNDROME (IRIS)

Saule Doskozhayeva

Almaty State Institute of Advanced Medical

**Resume:** Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome progresses sooner after antiretroviral therapy (ART), patients, about 10%, with the number of CD4-lymphocyte less than 100 in 1 mm more frequently have that. In most cases antiretroviral therapy and treatment secondary, including opportunistic, diseases, are continued to be applied. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are effective. Some patients need steroid injections; cancellation of antiretroviral therapy is needed, but rarely, only in life-threatening cases.

**Key words:** HIV infection, antiretroviral therapy, an inflammatory syndrome, the immune system

В середине 1997 – начале 1998 гг. у ВИЧ-инфицированных, несколько недель принимавших ВААРТ, впервые были описаны случаи атипичного течения цитомегаловирусного ретинита и абсцедирующей инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*. Несмотря на то, что у этих инфекций были разные возбудители, разный патогенез и разная локализация, были отмечены и общие черты: выраженный воспалительный компонент и развитие инфекции на фоне значительного восстановления иммунной системы. В связи с этим возникло подозрение, что эти проявления можно объединить в синдром, в основе которого лежит восстановление активного иммунного ответа на существовавшую до начала АРТ латентную инфекцию. ВСВИС проявляется не только развитием инфекционных заболеваний. Также описаны случаи, когда восстановление иммунной системы сопровождалось развитием онкологических и других заболеваний. Международная исследовательская сеть ВИЧ-ассоциированного ВСВИС (International Network for the Study of HIV-associated IRIS, INSHI) разработала следующие консенсусные диагностические критерии ВСВИС:

1. Вирусологический ответ на АРТ (снижение вирусной нагрузки не менее чем на 1

Ig копий/мл).

2. Клиническое ухудшение состояния, связанное с инфекционным или воспалительным заболеванием, по времени совпадающее с началом АРТ.

3. Симптомы несоответствуют ожидаемому клиническому течению ранее диагностированной инфекции, по поводу которой пациент получает адекватное эффективное лечение, их также не удается объяснить побочными эффектами или токсичностью препаратов, неудачей проводимой терапии или несоблюдением режима лечения.

Необходимо отличать протекающие субклинически (латентные) инфекции, симптомы которых впервые появляются после начала АРТ («демаскирующий ВСВИС»), и активно протекающие инфекции, клиническое течение которых после начала АРТ парадоксально ухудшается («парадоксальный ВСВИС»).

Во многих публикациях ВСВИС представляется как совокупность странных, иногда совершенно невероятных описаний клинических случаев, у которых только одна общая черта: неожиданно развившаяся инфекция с яркими и необычными клиническими проявлениями, течение которой в корне отличается от течения заболеваний, которые наблюдались до наступления эпохи ВААРТ.



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Итак, три правила ВСВИС:

1. Все возможно.
2. Все не так, как было до наступления эпохи ВААРТ.
3. ВСВИС вовсе не означает, что АРТ неэффективна. Более того, у таких пациентов обычно хороший прогноз.

Как часто возникает ВСВИС? По причине того, что в первые годы применения АРТ не существовало четкого диагностического определения этого синдрома, данные существенно различаются. По нашему и зарубежному опыту, у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 менее 200 мкл<sup>-1</sup> он возникает с частотой около 5–10%. Важное прогностическое значение в отношении развития ВСВИС имеют очень низкие количественные показатели лимфоцитов CD4, высокая вирусная нагрузка до начала АРТ или быстрое снижение уровня РНК ВИЧ после начала АРТ. У пациентов, которые на момент начала АРТ инфицированы микобактериями или криптококками (*Cryptococcus neoformans*), частота ВСВИС достигает 30%.

Микобактериальные инфекции как проявление ВСВИС. Необычных случаев свищевого лимфаденита, абсцессов кожи и мышц, остеомиелита, нефрита и менингита, вызванных атипичными микобактериями (*Mycobacterium avium-intracellulare*), описано так много, что здесь невозможно их даже просто перечислить. Из 83 больных, начавших АРТ при количестве лимфоцитов CD4 менее 200 мкл<sup>-1</sup>, микобактериальные инфекции в первые недели терапии развились только у шести, при этом у четырех из них они были вызваны *Mycobacterium avium-intracellulare*. Гнойный лимфаденит обычно развивается в первые недели АРТ. Также были описаны случаи ВСВИС с инфекциями, вызванными *Mycobacterium xenopi* и *Mycobacterium kansasii*. Описано также немало случаев туберкулеза, протекавшего наподобие «парадоксальной реакции» на противотуберкулезное лечение, известной с 50-х гг. У всех таких пациентов на фоне адекватной противотуберкулезной терапии и восстановления иммунитета на фоне АРТ возникало ухудшение состояния. Течение туберкулеза могло осложняться

менингитом и выраженной лимфаденопатией с неспецифической гистологической картиной, которые быстро и хорошо поддавались лечению кортикостероидами. В недавно проведенном плацебо-контролируемом исследовании была показана высокая эффективность лечения преднизолоном. До сих пор неизвестно, учащается ли развитие ВСВИС при раннем или немедленном начале АРТ у ранее не получавших антиретровирусные препараты ВИЧ-инфицированных, больных туберкулезом. По крайней мере в двух крупных рандомизированных исследованиях (STIDE и SAPIT) отмечалось увеличение риска развития ВСВИС у больных туберкулезом ВИЧ-инфицированных пациентов, которым сразу начинали АРТ. Тем не менее, в обоих исследованиях увеличение частоты развития ВСВИС не приводило к повышению смертности пациентов. Однако были получены и противоположные результаты — в одном рандомизированном исследовании с участием пациентов с туберкулезным менингитом было выявлено, что раннее начало АРТ менее желательно для этой категории пациентов.

ЦМВ-инфекция как проявление ВСВИС. Помимо микобактериальных инфекций с атипичным течением, описаны многочисленные случаи атипичного течения ЦМВ-инфекций на фоне АРТ. ВСВИС возникал у 38% пациентов с ранее диагностированным ЦМВ-ретинитом. Воспалительный ЦМВ-ретинит с эндофтальмитом (витреитом), который может привести к потере зрения, папиллиту и отеку желтого пятна, сегодня описывается как отдельный синдром, поскольку он существенно отличается от типичного ЦМВ-ретинита, наблюдавшегося до появления АРТ. Неоваскуляризация представляет угрозу для зрения даже после подавления инфекции. Как и при инфекциях, вызванных *Mycobacterium avium-intracellulare*, исследования *in vitro* показали, что у больных с эндофтальмитом при развитии ВСВИС наблюдается значительное усиление специфического клеточного иммунного ответа, направленного против цитомегаловируса. Воспалительные проявления ЦМВ-инфекции не ограничивались сетчаткой и затрагивали другие органы. Прогрессирующая многоочаговая



Прогноз при воспалительном варианте ПМЛ, который развивается на фоне ВСВИС, лучше, чем прогноз при ПМЛ до наступления эпохи ВААРТ. Нередко первые клинические проявления бывают более яркими, а при МРТ выявляется нетипичное для ПМЛ контрастное усиление, которое может со временем исчезнуть. Прогноз при этом лучше, возможно даже полное излечение от ПМЛ. У некоторого количества пациентов, перенесших воспалительную ПМЛ, впоследствии в течение многих лет нет никаких симптомов этой инфекции, а у некоторых из них нет даже остаточных явлений. Однако сообщалось о смертельных исходах воспалительной ПМЛ. Накопленный опыт указывает на неэффективность кортикостероидных препаратов, хотя в литературе описаны случаи их успешного применения.

Криптококкоз как проявление ВСВИС. Описано множество случаев воспалительного варианта криптококкоза. Наряду с микобактериальными (ТБ/МАК) и цитомегаловирусными инфекциями, криптококковая инфекция в рамках ВСВИС также способна существенно осложнить начало АРТ. За пациентами с тяжелым иммунодефицитом, которые начали АРТ после лечения криптококкоза, в течение нескольких недель или даже месяцев нужно внимательно наблюдать. По данным новых исследований, криптококкоз как проявление ВСВИС развивается у 10–20% пациентов, инфицированных ВИЧ и криптококками. При ВСВИС на МРТ обычно выявляется хориоменингит с выраженным контрастным усилением сосудистых сплетений головного мозга. В СМЖ выявляется криптококковый антиген, но посеvy СМЖ отрицательны. Внутричерепное давление часто повышено. Помимо менингита может также развиваться лимфаденит.

Другие инфекции как проявление ВСВИС. Среди опубликованных клинических наблюдений есть случаи лейшманиоза, пенициллиоза, гистоплазмоза, пневмоцистоза и герпетической инфекции. На фоне АРТ, особенно в первые недели, возможны обострения опоясывающего лишая и гепатитов

В и С. У пациентов, получающих АРТ, фоне ВСВИС может существенно ухудшаться течение саркомы Капоши, ассоциированной с вирусом герпеса человека 8-го типа. Описаны также случаи обострений кожных болезней, в том числе фолликулита. Описаны даже случаи парвовирусной инфекции и проказы.

Другие заболевания как проявление ВСВИС. Оказалось, что ВСВИС может проявляться также обострениями других заболеваний, которые не относятся к оппортунистическим инфекциям. К ним относятся аутоиммунные заболевания, например, диффузный токсический зоб (болезнь

Грейвса), системная красная волчанка, синдромы Свита (нейтрофильный острый фебрильный дерматоз) и Рейтера, синдром Гийена-Барре, острая порфирия, подагра и саркоидоз — и это еще далеко не полный перечень. Сообщалось даже о двух случаях возникновения болезни Пейрони (фиброза белочной оболочки полового члена). Подобные сообщения наводят на мысль, что не все эти проявления в действительности обусловлены восстановлением иммунной системы; это могло быть простое совпадение. В первых публикациях содержалось много теоретических рассуждений и мало информации об этиологии этого синдрома, сейчас же оказалось, что в патогенезе ВСВИС помимо активации клеточного иммунного ответа определенную роль играют изменения цитокинового профиля. Однако, по-видимому, патогенетические механизмы зависят от конкретного заболевания и генетической предрасположенности.

### Выводы

Пациенты, начинающие получать АРТ при количестве лимфоцитов CD4 менее 200 мкл<sup>-1</sup>, особенно если при этом у них обнаруживается высокая вирусная нагрузка, нуждаются в тщательном клиническом наблюдении в течение первых недель. Особого внимания требуют больные с глубоким иммунодефицитом, которые ранее отказывались от АРТ, но в последнее время почувствовали себя хуже (появились субфебрилитет и общее недомогание) и решили все-таки начать АРТ «после долгих размышлений». В таких случаях нередко



...ются латентные инфекции, которые могут быстро проявиться по мере восстановления иммунной системы. Чем хуже иммунный статус и чем дольше пациент жил с иммунодефицитом, тем выше риск тяжелого ВСВИС. Хотя недавно проведенные исследования показали, что уровни маркеров воспаления (С-реактивного белка, D-димера и цитокинов, например, ИЛ-6 и ИЛ-7) имеют прогностическое значение в отношении развития ВСВИС и ОИ, эти показатели практически не используются в диагностике ВСВИС.

Обследование таких больных перед началом АРТ должно включать рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и осмотр глазного дна. Врачебный осмотр, которым сейчас нередко пренебрегают, должен выполняться очень тщательно. Предложение некоторых авторов начинать у больных с тяжелым иммунодефицитом медикаментозную химиопрофилактику инфекций, вызванных *Mycobacterium avium-intracellulare*, еще до начала АРТ, весьма спорно, тем более, что химиопрофилактика не способна предотвратить развитие МАК-инфекции как проявления ВСВИС. Кроме того, с помощью проспективных клинических исследований еще предстоит проверить гипотезу о пользе применения ИЛ-2 или ГМ-КСФ при ВСВИС.

При ВСВИС, особенно при микобактериальных инфекциях, следует назначать кортикостероидные препараты. Это подтверждено результатами рандомизированного исследования. Нужно быть

готовым к атипичным проявлениям, локализации и течению оппортунистических инфекций. Картина может быть совсем не такой, какой она была до появления АРТ. Вообще говоря, прогноз при ВСВИС обычно благоприятный. По данным литературы, показатели смертности пациентов, у которых развился ВСВИС, не превышают показатели смертности пациентов без этого синдрома.

Заключение.

Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС) развивается вскоре после начала антиретровирусной терапии (АРТ), чаще у пациентов с числом CD4-лимфоцитов менее 100 в 1 мкл, примерно у 10% пациентов. В большинстве случаев антиретровирусную терапию и лечение вторичных (в том числе оппортунистических) заболеваний продолжают. Эффективны нестероидные противовоспалительные средства. Некоторым пациентам требуется введение стероидов; отмена антиретровирусной терапии требуется редко, и только в угрожающих жизни случаях.

Литература

1. Антиретровирусная терапия у взрослых и подростков. Рекомендации с позиций общественного здравоохранения. ВОЗ, 2011 – 166 с.
2. ВИЧ-медицина. Руководство для врачей под редакцией Н.А.Белякова и А.Г.Рахмановой. СПб, 2010. – 749 с.
3. Лечение ВИЧ-инфекции. Кристиан Хоффман, Юрген К. Рокштро. Москва. 2012.С. 416-421.