

Лекция 15

Воспалительный синдром восстановления иммунной системы

Т.Н. Ермак, В.Н. Зимица

В 1997 г., а затем и в 1998 г. появились первые публикации о необычном течении цитомегаловирусного (ЦМВ) ретинита и абсцедирующей периферической лимфаденопатии, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*, у больных ВИЧ-инфекцией, несколько недель принимавших АРВТ. Эти заболевания вызывают различные возбудители, но общими были связь с началом АРВТ и наличие **выраженного воспалительного компонента** на фоне **значительного восстановления параметров иммунитета у больных**. В связи с этим возникло подозрение, что это проявления синдрома, в основе которого лежит **восстановление активного иммунного ответа на существовавшую до начала АРВТ латентную вторичную (оппортунистическую) инфекцию**. Со временем установился термин «воспалительный синдром восстановления иммунитета» (ВСВИ, СВИС, ВСВИС, IRIS — immune reconstitution inflammatory syndrome, синдром восстановления иммунной системы, воспалительный синдром восстановления иммунной системы, синдром восстановления иммунитета), который стали использовать применительно к проявлениям

множества болезней на фоне лечения. Чаще всего эти проявления существенно отличались от наблюдавшихся до появления АРВТ. Атипичность клинических или рентгенологических симптомов по мере накопления подобных случаев перестала удивлять: общим правилом для ВСВИС стало «возможно все», в том числе и типичные симптомы.

Со времени описания первых случаев в мировой литературе накоплено много примеров развития этого синдрома. В этиологической структуре ВСВИС много поражений, связанных с условно-патогенными и патогенными возбудителями. Чаще всего на фоне начала АРВТ развиваются:

- микобактериальные инфекции (ТБ и атипичные микобактериозы);
- ЦМВИ;
- прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ);
- криптококкоз;
- токсоплазмоз.

Среди опубликованных клинических наблюдений ВСВИС есть случаи лейшманиоза, пневмоцистной пневмонии, герпетической инфекции (обострение опоясывающего лишая). Имеются единичные сообщения о случаях инвазивного аспергиллеза и диссеминированного гистоплазмоза как проявлениях ВСВИС, а также саркомы Капоши, неходжкинской лимфомы. Описано развитие парвовирусной инфекции и проказы. Описаны также случаи обострения ревматоидного артрита, кожных болезней (фолликулит). В первые недели АРВТ возможно обострение гепатитов В и С.

Предположительным механизмом возникновения ВСВИС считается количественное и качественное восстановление патоген-специфического клеточного и гуморального иммунного ответа против различных возбудителей.

Иммунодефицит, обусловленный ВИЧ, ослабляет реакцию воспаления в целом и в значительной степени снижает воспалительные реакции различных вторичных заболеваний. В результате яркость клинических проявлений этих заболеваний стирается, и поэтому они могут протекать латентно, а при восстановлении клеточного иммунитета на фоне АРВТ ранее скрытые симптомы болезни начинают проявляться, т.е. происходит манифестация латентной вторичной инфекции. Возможно усиление симптомов уже имеющегося вторичного заболевания, на фоне которого назначена АРВТ.

Как часто развивается воспалительный синдром восстановления иммунной системы?

У больных с числом лимфоцитов CD4 менее 200 в 1 мкл его частота составляет около 5–10% (Hoffmann С., 1999). По данным других авторов, частота развития этого синдрома больше — 25% (French M., 2009).

Эти авторы полагали, что наиболее важным прогностическим фактором развития синдрома восстановления иммунной системы является высокая ВН перед началом лечения.

Дальнейшие исследования показали, что, действительно, предрасполагающими факторами развития СВИС выступают низкое число CD4-лимфоцитов (<50 клеток/мкл) и очень высокая концентрация РНК ВИЧ до начала лечения (>100 000 копий/мл). Прежде всего, это было выяснено у больных ВИЧ-инфекцией, страдающих ТБ, — развитию СВИС способствовали тяжелое течение ТБ, а также небольшой интервал между началом противотуберкулезной терапии и АРВТ (<30 дней).

В большинстве случаев развитие ВСВИС регистрируют в течение первых 3 мес после начала АРВТ.

Не совсем ясно, почему ВСВИС развивается у одних пациентов и не развивается у других. Выдвигались предположения о генетической предрасположенности к развитию СВИС. Некоторые авторы полагают, что на частоту возникновения ВСВИС может влиять цитокиновый профиль пациента. Так, в одном из исследований было показано, что у больных с повышенным содержанием ИЛ-6 (ИЛ, обладающего выраженным противовоспалительным эффектом) ВСВИС развивался чаще.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ТУБЕРКУЛЕЗ

Описано немало случаев ТБ, протекавшего по типу «парадоксальной реакции» на противотуберкулезное лечение, которая известна еще с 1950-х гг. (когда в первое время после начала лечения развивалось резкое ухудшение). Во всех этих случаях в начале адекватной противотуберкулезной терапии у больных с восстановлением иммунитета на фоне АРВТ возникало ухудшение состояния, что проявлялось лихорадкой, прогрессированием лимфаденопатии или появлением увеличенных лимфатических узлов, обострением туберкулезного процесса

в легких, плевритом. Выраженная лимфаденопатия сопровождалась неспецифической гистологической картиной. Эти поражения быстро и хорошо поддавались лечению глюкокортикоидами. Описаны и более редкие случаи развития менингита.

Развитие ВСВИС у больных ВИЧ-инфекцией и ТБ повышает риск смерти в первый год АРВТ.

Факторами риска развития ВСВИС у больных ТБ являются раннее начало АРВТ (в течение первых 6 нед после начала химиотерапии), генерализованный ТБ и низкий уровень CD4⁺-лимфоцитов на момент начала АРВТ. Такие реакции обычно развиваются в первые 3 мес после начала лечения, чаще в 1-й месяц. Манифестация заболевания происходит в результате успешной АРВТ при существенном снижении РНК ВИЧ в плазме крови и увеличении количества CD4⁺-лимфоцитов.

Клиническими признаками ВСВИС, проявившегося ТБ, являются высокая температура, одышка, увеличение и воспаление периферических лимфатических узлов, внутригрудная и/или мезентериальная лимфаденопатия. Рентгенологически выявляется отрицательная динамика в виде появления диссеминации, увеличения внутригрудных лимфатических узлов, появления плеврального выпота и др.

Небольшие когортные исследования показали, что частота возникновения ВСВИС, проявившегося ТБ, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции колеблется от 11 до 30% и зависит от степени иммуносупрессии.

ТБ как проявление ВСВИС может протекать в виде усиления воспалительной реакции на проводимую противотуберкулезную терапию — в этом случае эта реакция называется **парадоксальным** синдромом, связанным с ТБ. Если же восстановление иммунитета выявляет не диагностированный ранее ТБ, то его называют **выявляющим** синдромом, связанным с ТБ.

Ранее существовавшие критерии диагностики ВСВИС основывались на клинико-лабораторных данных и включали обязательное исследование содержания CD4⁺-лимфоцитов и РНК ВИЧ в плазме крови на фоне проводимой АРВТ. Для подтверждения парадоксального ВСВИС, связанного с ТБ, необходимо было наличие клинико-рентгенологического ухудшения течения ТБ; хорошего ответа на проведение АРВТ (увеличение количества CD4⁺-лимфоцитов, уменьшение содержания в плазме РНК ВИЧ более чем $1 \log_{10}$ копий/мл или конверсия реакции Манту из отрицательной в положительную); надежное исключение других состояний, которые могли бы объяснить имеющиеся клини-

ческие симптомы (например, неудача лечения ТБ или нежелательные явления терапии). Но проведение этих лабораторных исследований не всегда возможно и весьма дорогостояще. В связи с этим необходимо было пересмотреть имеющиеся критерии диагностики этого синдрома.

Предпосылками к этому явились не только экономические соображения, но и следующие данные: во-первых, большинство случаев ВСВИС регистрируются именно в первые месяцы от начала АРВТ, когда происходит значительное снижение ВН; во-вторых, было показано, что не во всех случаях ВСВИС имеет место существенное увеличение количества $CD4^+$ -лимфоцитов, так как прирост их числа может запаздывать на некоторое время. На основании этого было высказано предположение, что показатели динамики ВН и $CD4^+$ -лимфоцитов не являются обязательными критериями для диагностики ВСВИС, связанного с ТБ. Другим важным дополнением к критериям диагностики ВСВИС явилось введение временных сроков для возникновения этого синдрома, т.е. первые 3 мес от начала АРВТ, так как именно в этот отрезок времени происходит быстрое восстановление системы иммунитета.

В 2006 г. были разработаны новые критерии диагностики парадоксального ВСВИС, которые могут быть применимы в странах как с низким, так и высоким уровнем доходов.

Критерии парадоксального ВСВИС, связанного с ТБ, следующие.

- ТБ диагностирован перед началом АРВТ и отвечает критериям ВОЗ для диагностики случая ТБ легочной и внелегочной локализации.
- Улучшение или стабилизация состояния пациента на фоне адекватной химиотерапии перед началом АРВТ (уменьшение общих и/или респираторных симптомов ТБ).
- Появление симптомов ВСВИС не позднее 3 мес от начала АРВТ или возобновления АРВТ после перерыва или смены режима АРВТ вследствие неудачи лечения.
- Клинические критерии (обязательно присутствие по крайней мере одного большого или двух малых критериев):
 - ✧ **большие критерии** ВСВИС: появление новых или увеличение имеющихся лимфатических узлов, натечных абсцессов или других локальных поражений; появление новых или ухудшение имеющихся симптомов ТБ (по данным рентгенографии, ультразвукового исследования или компьютерной/магнитно-резонансной томографии); появление новых или ухудшение имеющихся неврологических симптомов; появление новых или