

А. И. Гоженко, В. С. Гойдык*, Н. С. Гойдык*, В. Н. Михальчук**

*Государственное предприятие “Украинский научно-исследовательский институт
медицины транспорта МЗ Украины”, 65039 Одесса*

**Одесский областной Центр по профилактике и борьбе со СПИДом, 65031 Одесса*

***Национальная медицинская академия последипломного образования
им.П. Л. Шупика МЗ Украины, 04112 Киев*

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ — СОСТОЯНИЕ, ВОЗНИКАЮЩЕЕ В ОТВЕТ НА ВЫСОКОАКТИВНУЮ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

(Представлено чл.-кор. НАМН Украины М. А. Андрейчиным)

Описано развитие воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИС), возникающего на фоне назначения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) у ВИЧ-позитивных пациентов. Представлены данные по состоянию иммунной системы, срокам назначения высокоактивной антиретровирусной терапии и развития ВСВИС. Высказаны предположения о возможной природе развития данного синдрома, а также предложен новый термин для обозначения процессов, происходящих у данной категории больных, — синдром иммунного рикошета как более точно отражающий происходящие в иммунной системе процессы.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, высокоактивная антиретровирусная терапия, воспалительный синдром восстановления иммунной системы, CD4-лимфоциты, оппортунистические инфекции.

В настоящее время, когда накопленные знания и представления о ВИЧ-инфекции и СПИДе сформировались в отдельную научную дисциплину, появилась возможность и необходимость более глубоко изучать отдельные частные вопросы данного заболевания. Так, в нашей стране все больше внимания уделяется вопросам лечения ВИЧ-инфекции, в особенности назначению высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), что позволило значительно повысить эффективность лечения и уменьшить летальность.

С тех пор как в 1996 г. было начато использование трехкомпонентной антиретровирусной терапии, а также благодаря значительному усовершенствованию

диагностических возможностей (в том числе для выявления оппортунистических инфекций) в литературе появились сообщения о синдроме, развивающемся на фоне восстановления иммунитета, который получил название “воспалительный синдром восстановления иммунной системы” (ВСВИС) [8, 9].

К сожалению, в отличие от стран с высокоразвитой экономикой врачам КИЗов и специализированных учреждений в Украине часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда ВИЧ-инфицированные пациенты поздно узнают о своем статусе либо в силу стигматизации общества затягивают с началом лечения, скрывая факт инфицированности [1]. В результате при обращении к специалисту их

ГП “Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины”

А. И. Гоженко — директор, д.м.н.

Одесский областной Центр по профилактике и борьбе со СПИДом

В. С. Гойдык — зав. отделением, к.м.н. (doktorvictor@ukr.net)

Н. С. Гойдык — врач-инфекционист

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика МЗ Украины

В. Н. Михальчук — доцент каф. управления здравоохранением, д.м.н.

© А. И. Гоженко, В. С. Гойдык, Н. С. Гойдык, В. Н. Михальчук, 2011.

уровень иммунитета находится на низком либо крайне низком уровне, ассоциируясь с целым комплексом оппортунистических заболеваний [2]. В свете этого данные о синдроме восстановления иммунной системы приобретают особую ценность, так как известно, что наиболее часто данное состояние развивается именно у больных, у которых на момент назначения ВААРТ уровень CD4-лимфоцитов составлял менее 200 клеток/мкл [11]. По данным литературы, ВСВИС может развиваться у 5-10 % больных, при этом важным моментом является исходный уровень вирусной нагрузки (Hoffmann, 1999) и скорость восстановления числа CD4-лимфоцитов, то есть чем выше вирусная нагрузка и значительнее скачок уровня лимфоцитов, тем больше вероятность развития воспалительного синдрома, который усугубляет течение заболевания. В то же время, чаще всего ВСВИС не рассматривается как состояние, требующее прекращения ВААРТ, и не относится к побочным эффектам [3,12]. Также спорными остаются вопросы необходимости продолжения профилактики оппортунистических инфекций после эффективного назначения ВААРТ [10].

Первое описание состояния, впоследствии названного ВСВИС, относится еще к концу 90-х годов, когда появились сообщения о случаях атипичного течения различных оппортунистических инфекций у больных, принимавших в течение нескольких недель антиретровирусные препараты [6]. Несмотря на это, до сегодняшнего дня четкое определение, относится ли развитие заболевания у данного пациента к ВСВИС, продолжает вызывать затруднения. Это обусловлено, в первую очередь, чрезвычайным разнообразием симптоматики указанного синдрома и, кроме того, отсутствием клинических проявлений оппортунистических инфекций до начала ВААРТ. Основопологающим моментом в пользу ВСВИС считается развитие клинической симптоматики, совпадающее по времени со значительным увеличением числа CD4-лимфоцитов. Иммунные механизмы, лежащие в основе патогенеза специфической вирусной инфекции, изучены недостаточно и, по-видимому, различаются при разных оппортунистических инфекциях; предполагается, что в первую очередь они обусловлены усилением антиген-специфического иммунного ответа, приводящего к повышенной выработке медиаторов воспаления. Кроме того, имеются сообщения о большей частоте развития ВСВИС при использовании схем с ингибиторами обратной протеазы [7].

Почвой для развития ВСВИС является латентная оппортунистическая инфекция, не диагностированная до начала ВААРТ, либо пролеченная оппортунистическая инфекция. При активизации функции иммунной системы на фоне старта ВААРТ

в период от 1 до 12 недель развивается яркая воспалительная реакция, позволяющая установить диагноз оппортунистической инфекции, однако с необычными проявлениями, искажающими привычную клиническую картину [13,17]. Это касается различных оппортунистических инфекций, однако чаще всего сообщается об инфекциях, вызванных туберкулезными микобактериями (в первую очередь лимфадениты и лихорадочные состояния), цитомегаловирусом (ретинит с эндофтальмитом и папиллитом), атипичными микобактериями (свищевые лимфадениты, менингиты, нефриты, абсцессы), а также пневмоцистами (пневмонии с атипичной рентгенологической картиной). По сообщениям зарубежной литературы, у пациентов с низким уровнем иммунитета и диагностированными атипичным микобактериозом, туберкулезом, криптококковым менингитом рекомендуется отложить старт ВААРТ на 4-8 недель от начала антимикробной терапии [4,-6,15]. Данная мера достоверно снижает риск развития ВСВИС. Исключение составляет цитомегаловирусная инфекция, не требующая отсрочки начала антиретровирусной терапии, так как, по данным некоторых авторов, ретинит и витреит, возникающие как ответ на восстановление иммунитета, протекают доброкачественно и не приводят к необратимой утрате зрения [16].

В отечественной литературе сведения о развитии ВСВИС крайне ограничены и в основном представляют собой обзоры иностранной литературы. Основные факты, известные о ВСВИС, изложены в последнем протоколе по назначению ВААРТ, утвержденном МЗ Украины в июле этого года, однако, как нам кажется, целесообразно было бы проводить больше самостоятельных исследований данного вопроса, что позволило бы сформировать точку зрения с поправкой на особенности ведения больных с ВИЧ-инфекцией в условиях ограниченной диагностической и материальной базы, а также с учетом большего количества пациентов с крайней степенью угнетения иммунитета.

Целью нашей работы было изучение выявляемости ВСВИС в нашей стране на примере данных Одесского областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом и сравнение полученных результатов с данными мировой статистики по этому вопросу.

Обследуемые и методы. Среди пациентов Одесского областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом, которым была назначена ВААРТ, отмечены случаи развития ВСВИС, в том числе такие, для купирования проявлений которых необходимо было стационарное лечение. Всего в Центре зарегистрировано 302 пациента, которым была назначена антире-

травиральная терапия в период с января по ноябрь 2010 г. включительно. Из них в 128 случаях (42,4 %) ВААРТ назначалась в условиях стационара Центра после прохождения активной фазы лечения заболевания. К сожалению, учет случаев ВСВИС на сегодняшний день не регламентирован; кроме того, в ряде случаев нет достаточного объема обследований, позволяющего идентифицировать ВСВИС, что затрудняет проведение системного анализа данного варианта восстановления иммунитета.

Нами было обследовано 13 пациентов (10 мужчин и 3 женщины в возрасте от 28 до 67 лет), прошедших лечение в стационаре Центра в 2010 г. с подтвержденным развитием ВСВИС. Из них 8 чел. были выписаны с улучшением, 5 чел. умерли от заболеваний, развившихся как проявление ВСВИС.

Объем исследований включал в себя оценку анамнеза заболевания (период от появления первых симптомов заболевания до установки диагноза, сроки верификации ВИЧ-инфекции, путь инфицирования), объективное обследование (в том числе наличие специфической симптоматики, степень интоксикационного синдрома). Также учитывались результаты лабораторного, инструментального и иммунологического обследования (уровень CD4-Т-лимфоцитов, качественная и количественная оценка антител к оппортунистическим инфекциям).

Для сравнения изменений значений показателей до и после назначения ВААРТ (общего числа лейкоцитов, общего числа и процентного содержания лимфоцитов и CD4-лимфоцитов) нами были обследованы 10 пациентов контрольной группы, критериями отбора которых являлись отсутствие ВСВИС после назначения ВААРТ, уровень CD4-лимфоцитов перед стартом противовирусной терапии менее 200 клеток/мкл, наличие в крови антител к оппортунистическим инфекциям или перенесенная оппортунистическая инфекция в анамнезе.

Результаты и их обсуждение. В группе обследованных пациентов 5 чел. инфицированы парентеральным путем, 8 — половым. Средний срок от момента выявления ВИЧ-инфекции до назначения ВААРТ составил в группе больных, выписанных с улучшением, 3,6 года (42,9 мес.), в группе умерших больных — 3,1 года. Большинству пациентов, за исключением 3 чел., ВААРТ назначена в сроки менее 5 лет (табл. 1).

Обращает на себя внимание высокий уровень вирусной нагрузки, средний уровень которой, рассчитанный для 5 случаев, когда она определялась, составил 313 062 РНК-копии в мл.

В ходе обследования были установлены следующие диагнозы, клинические проявления которых

Таблица 1
Сроки назначения ВААРТ у пациентов с ВСВИС

№	Возраст, лет	Срок от инфицирования до назначения ВААРТ, мес	Известная вирусная нагрузка, РНК-копий/мл
Выписанные			
1	34	168*	162 575
2	37	84	2 647
3	48	2	
4	28	4	
5	40	2	
6	41	23	913 117
7	41	11	
8	34	49	
Умершие			
9	51	4	
10	43	4	
11	43	9	
12	67	1	192 325
13	43	168*	294 644

*Примечание: * — из-за отсутствия точной даты регистрации положительного результата обследования на ВИЧ срок принимался в 168 мес, т. е. 14 полных лет.

привели к ухудшению состояния пациентов:

- туберкулезная инфекция — 6 чел.,
- токсоплазмоз головного мозга — 4 чел.
- криптококковый менингит — 1 чел.,
- генерализованный кандидоз — 1 чел.,
- обострение хронического гепатита С — 1 чел.

Из 13 пациентов с подтвержденным диагнозом ВСВИС проявления данной оппортунистической инфекции до начала терапии (с прохождением курса лечения) отмечались у 8 чел., у 5 чел. проявления оппортунистических инфекций впервые зарегистрированы после начала ВААРТ.

Сроки развития симптомов ВСВИС приведены в табл. 2.

Таблица 2
Сроки появления симптомов ВСВИС (после начала ВААРТ)

Пол пациентов	1 нед	до 2 нед	2-4 нед.	1-2 мес.
Мужчины	1	3	2	4
Женщины	-	1	-	2

Было проведено сравнение уровня лейкоцитов, лимфоцитов и CD4 непосредственно перед назначением ВААРТ и на момент развития ВСВИС (табл. 3). Как видно из таблицы, большинство пациентов, у которых впоследствии развился ВСВИС, перед назначением ВААРТ имели крайне низкие значения показателей иммунитета (только в двух случаях уровень CD4-лимфоцитов превышал 100

Таблица 3

Состояние иммунной системы у ВИЧ-позитивных пациентов до начала ВААРТ и при развитии ВСВИС

№	Возраст, лет	Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$		Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$ (%)		CD4-лимфоциты, клеток/мкл (%)		СОЭ, мм/ч
		до ВААРТ	при ВСВИС	до ВААРТ	при ВСВИС	до ВААРТ	при ВСВИС	
Выписанные пациенты								
1 м*	34	2,7	6,0	0,9 (30,4 %)	1,6 (29,5 %)	51 (3 %)	51 (7 %)	47
2 ж*	37	3,0	4,9	1,1 (26,3 %)	1,5 (31,1 %)	109 (7 %)	208 (14 %)	38
3 м*	48	4,4	5,3	0,9 (22,3 %)	1,0 (19,6 %)	3 (1 %)	24 (3 %)	4
4 ж*	28	4,0	3,1	1,8 (46,2 %)	1,7 (48,8 %)	411 (22 %)	492 (27 %)	37
5 м*	40	10,7	5,0	1,5 (14,9 %)	1,2 (26,1 %)	7 (1 %)	43 (4 %)	63
6 м*	41	4,2	2,8	1,5 (37,3 %)	1,3 (46,7 %)	68 (12 %)	214 (16 %)	9
7 м*	41	4,6	11,6	1,1 (15,7 %)	2,1 (18,9 %)	80 (3 %)	-	40
8 м#	34	5,5	2,9	0,7 (13,0 %)	0,7 (29,9 %)	14 (5 %)	-	6
Умершие пациенты								
9 м*	51	2,9	2,0	0,6 (23,9 %)	0,8 (43,2 %)	2 (0 %)	2 (0 %)	41
10 м#	43	3,4	4,2	0,9 (27,9 %)	1,4 (35,4 %)	56 (5 %)	-	5
11 м#	43	5,3	8,7	0,6 (12,9 %)	0,6 (13,7 %)	5 (1 %)	-	53
12 ж*	67	4,3	10,3	1,2 (29,3 %)	1,2 (12,5 %)	3 (0 %)	51 (3 %)	1
13 м#	43	2,9	14,3	0,3 (13,1 %)	0,8 (6,2 %)	13 (3 %)	-	29

Примечания: * — поступил(а) с ВСВИС, # — ВСВИС развился в стационаре.

клеток/мкл).

Средние значения общего количества лейкоцитов перед назначением ВААРТ в группе выписанных больных составляли $4,89 \cdot 10^9/\text{л}$, в группе умерших больных — $3,76 \cdot 10^9/\text{л}$, средний уровень лимфоцитов в группе выписанных больных составил $1,19 \cdot 10^9/\text{л}$ (25,8 %), в группе умерших больных — $0,72 \cdot 10^9/\text{л}$ (21,4 %).

При развитии ВСВИС уровень лейкоцитов в группе выписанных больных составлял $5,20 \cdot 10^9/\text{л}$, в группе умерших больных — $7,90 \cdot 10^9/\text{л}$, средний уровень лимфоцитов — соответственно, $1,39 \cdot 10^9/\text{л}$ (31,3 %) и $0,96 \cdot 10^9/\text{л}$ (22,2 %). Средний уровень CD4-лимфоцитов перед назначением ВААРТ у выписанных больных составлял 93 клетки/мкл (6,8 %), у умерших пациентов — 16 клеток/мкл (1,8 %).

При развитии ВСВИС количество CD4-лимфоцитов у выписанных больных составило 172 клетки/мкл (11,8 %), у умерших пациентов — 27 клеток/мкл (1,5 %). Однако значения этого показателя в группе умерших пациентов не рассматриваются нами как достоверные из-за отсутствия

сколько-нибудь информативной выборки. В тех случаях, когда отсутствуют данные об уровне CD4, ВСВИС развился в сроки, в которые контроль их уровня не предусмотрен протоколом обследования.

Среднее значение общего количества лейкоцитов перед назначением ВААРТ в группе контроля составляло $4,55 \cdot 10^9/\text{л}$, средний уровень лимфоцитов — $1,3 \cdot 10^9/\text{л}$ (24,9 %), количество CD4-лимфоцитов — 97 клеток/мкл (8,0 %). Через 3 мес после назначения ВААРТ уровень лейкоцитов составлял $6,12 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоцитов — $2,05 \cdot 10^9/\text{л}$ (36,1 %), CD4-лимфоцитов — 248 клеток/мкл (14,0 %).

Таким образом, можно отметить, что при исходных сопоставимых показателях в дальнейшем пути восстановления иммунного ответа расходятся, приводя в отдельных случаях к возникновению ВСВИС.

Всем пациентам на фоне продолжения приема препаратов ВААРТ проводилось лечение согласно протоколу, утвержденному МЗ Украины. В последующем у одного пациента развилось значительное ухудшение состояния, вызвавшее необходимость

прекратить ВААРТ, в 5 случаях (38,5 %) наступил летальный исход. Следует отметить, что в ходе лечения оппортунистической инфекции, развившейся в результате ВСВИС, успешно применялись небольшие дозы гормональных препаратов (преднизолон — 60 мг/сут, затем — 30 мг/сут, дексаметазон — 8 мг/сут). В целом, учитывая количественное соотношение выписанных и умерших больных, можно расценить течение случаев ВСВИС как более тяжелое, чем это описано в зарубежной литературе [8,15,16].

На наш взгляд, целесообразно выделить следующие случаи, представляющие особый интерес.

№ 1. Больной Ц., 34 года. Перенес правосторонний экссудативный плеврит с выпотом по IV ребро, экссудативный перикардит с угрозой тампонады сердца, по поводу которой проводилась пункция перикарда. Данных в пользу туберкулезного процесса фтизиатр не выявил, больному после стабилизации состояния на фоне профилактики туберкулеза была назначена ВААРТ, однако спустя 1 мес произведена замена схемы в связи с развитием AZT- анемии. В течение 2 мес после замены схемы ВААРТ у больного развилась диссеминированная форма туберкулеза легких, в настоящее время проходит активную фазу лечения туберкулеза. Прием ВААРТ не прерывался.

№ 3. Больной К., 48 лет. Симптоматика развилась спустя 38 сут после начала ВААРТ. При госпитализации был установлен диагноз туберкулезного менингита (учитывая, что на тот момент больной проходил основную фазу лечения туберкулеза легких), однако в ходе обследования была установлена токсоплазменная этиология процесса, после проведенного лечения больной выписан в удовлетворительном состоянии. Схема противотуберкулезного лечения при этом оставалась стандартной, прием ВААРТ не прерывался. Уровень CD4-лимфоцитов вырос с 3 клеток/мкл на момент старта ВААРТ до 24 клеток/мкл в период развития ВСВИС.

№ 4. Больная П., 28 лет. Рецидив токсоплазменного энцефалита развился спустя 1 мес после замены схемы по поводу вирусологической неэффективности. Данный случай отличается от остальных тем, что уровень CD4-лимфоцитов на момент замены схемы ВААРТ был достаточно высоким и составлял 411 клеток/мкл, при установлении ВСВИС количество CD4-лимфоцитов составляло 492 клетки/мкл, что в целом не характерно для данного состояния.

Как известно, на сегодняшний день ВААРТ является “золотым стандартом” в лечении ВИЧ-инфекции, позволяя продлить и улучшить качество жизни пациента. Основной задачей в такой ситуации становится максимально полный охват ВИЧ-инфицированных лиц, нуждающихся в ВААРТ, полноценным обследованием и назначением терапии. Значительное увеличение числа лиц,

получающих ВААРТ, привело к увеличению количества пациентов, у которых после старта терапии развилась симптоматика, позволяющая заподозрить ВСВИС. Проведение исследований по лечению оппортунистических инфекций, возникших как результат ВСВИС, позволило выработать некоторые общие положения по лечению подобных состояний. Так, рекомендуется занять выжидательную позицию в том случае, если симптомы оппортунистической инфекции носят умеренно выраженный характер, уже закончен полный курс лечения оппортунистических инфекций и проводится профилактика или поддерживающая терапия данной инфекции. При этом большинство случаев ВСВИС проходят при условии продолжения ВААРТ. Считается, что дозу препаратов, принимаемых с профилактической целью, повышать при этом нет необходимости [8,13]. Хорошие результаты дает прием преднизолона внутрь (1 мг/кг/сут, курсом до 2 недель с постепенной отменой) [14].

Таким образом, классические представления о состоянии иммунитета у ВИЧ-инфицированных больных (в частности, о том, что снижение клеточного звена иммунитета протекает параллельно развитию СПИДа и всегда определяет степень тяжести процесса) на сегодняшний день дополнены данными об изменениях, происходящих при восстановлении иммунной системы. Причем эти изменения можно подразделить на две группы:

- 1) постепенное восстановление иммунологических нарушений, характеризующееся повышением уровня CD4-лимфоцитов до субнормального и нормального, ведущее к уменьшению частоты и тяжести оппортунистических инфекций;

- 2) быстрое восстановление иммунитета с явлениями последующей гиперактивации, то есть перерегуляции; в этом случае значительное повышение уровня CD4-лимфоцитов приводит к резкой активизации клеточного, а затем и гуморального иммунитета, повышению синтеза иммуноглобулинов [12] с последующей активацией иммунной реакции по отношению к имеющимся оппортунистическим инфекциям (этот вариант приводит к местным и системным воспалительным реакциям гиперэргического типа).

Таким образом, развитие последних возможно у больных СПИДом, у которых на фоне резкого уменьшения количества CD4-лимфоцитов и, следовательно, иммунитета (особенно гуморального) развиваются оппортунистические инфекции с накоплением в органах и тканях большого количества антигенов микробного либо вирусного происхождения. Быстрое увеличение количества CD4-лимфоцитов при назначении антиретровирусной

терапии обусловлено особенностями индивидуального иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов с соответствующей выработкой антител к оппортунистическим инфекциям. Антитела реагируют с антигенами патогенных микроорганизмов с массивным высвобождением (активацией) медиаторов воспаления, в том числе и с подключением цитокинового ответа, что и предопределяет вторичную альтерацию и системные реакции (пирогенные) с нарастанием локальных и системных повреждений. Последние во многом обусловлены избыточным выделением медиаторов воспаления, которые инициируют местные и системные реакции повреждения [16]. По сути, нормализация иммунной системы как бы рикошетом наносит удар по зонам накопления инфекционных антигенов, и санация организма сопровождается вторичными повреждениями, степень которых может предопределять исход заболевания.

Дополнительным аргументом справедливости такой трактовки патогенеза “синдрома рикошета” является эффективность использования глюкокортикоидных препаратов. Последние, несмотря на то что уменьшают выработку антител, позволяют добиться положительного клинического эффекта именно за счет снижения гипериммунного ответа за счет уменьшения количества антител и, соответственно, вторичной воспалительной альтерации, а также снижения эффектов медиаторов воспаления цикло- и липооксигеназного путей за счет блокады фосфолипазы A_2 . В таком случае регуляция гипервосстановления иммунного ответа гормональными препаратами оправдана, тем более что они блокируют и действие медиаторов воспаления.

Что касается термина, которым на сегодняшний день принято называть данное состояние (а именно “воспалительный синдром восстановления иммунной системы”), мы считаем более приемлемым термин “синдром иммунного рикошета” как более полно отражающий избыточность и чрезмерность происходящих процессов иммунного восстановления.

Следует отметить, что своевременное диагностирование синдрома восстановления иммунной системы во многих моментах может облегчить понимание особенностей протекания данного заболевания и, соответственно, улучшить качество оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентам. Однако для этого должно быть проведено полномасштабное исследование (в том числе серологическое и инструментальное), которое, к сожалению, в ряде случаев не осуществляется, сни-

жая таким образом возможности своевременной диагностики ВСВИС и соответствующей коррекции лечения.

Выводы

1. Воспалительный синдром при восстановлении иммунной системы должен быть заподозрен у любого пациента, у которого на фоне относительного благополучия в ранние сроки после начала ВААРТ развивается резкое ухудшение состояния с активацией воспалительных процессов местно или с системными проявлениями
2. Назначение ВААРТ пациентам с крайне низким уровнем иммунитета ($CD4 < 100$ клеток/мкл) должно быть максимально индивидуализовано, особенно в случае уже имеющихся активных проявлений оппортунистических инфекций.
3. На этапе подготовки к ВААРТ для раннего выявления пациентов с вероятным развитием синдрома иммунного рикошета целесообразно выделять в отдельную группу наблюдения лиц с крайне низким уровнем $CD4$ -лимфоцитов, высокой вирусной нагрузкой и оппортунистическими инфекциями в анамнезе для более раннего определения уровня $CD4$ -лимфоцитов (в отличие от протокола, где первый контроль производится через 3 мес. после начала ВААРТ).
4. Пациенты с низким и крайне низким уровнем $CD4$ -лимфоцитов в период подготовки к ВААРТ должны обследоваться самым тщательным образом, причем особое внимание должно быть уделено пациентам с установленным длительным сроком инфицирования ВИЧ, а также больным с немотивированной лихорадкой.
5. Выделение группы пациентов с ускоренным восстановлением уровня $CD4$ послужит дополнительным обоснованием для применения гормонального лечения, противопоказанного в большинстве других случаев ВИЧ-позитивным пациентам. Использование малых доз глюкокортикоидов при установленном синдроме иммунного рикошета может значительно облегчить течение заболевания и предотвратить остановку ВААРТ из-за развития тяжелых форм оппортунистических инфекций.
6. Диагностирование синдрома иммунного рикошета следует рассматривать как следствие индивидуальных особенностей реагирования иммунной системы с последующим быстрым уменьшением вирусной нагрузки вируса иммунодефицита, но не как дефект назначения ВААРТ либо тактическую лечебную ошибку.

Список использованной литературы

1. Гойдик В. С., Гойдик Н. С., Шухтін В. В., Гоженко А. І. Огляд епідеміологічної ситуації з ВІЛ-інфекції/СНІДу в Одеській області // Одеський морський вісник. — 2009. — № 3. — С. 27-30.
2. Досягнення і проблеми клінічної інфектології: Мат-ли наук.-практ. конф. Асоціації інфекціоністів України (Тернопіль, 21-22 травня 2008 р.). — Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. — 344 с.
3. Наказ МОЗ України № 551 від 12.07.2010 “Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків”.
4. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era // Clin. Infect. Dis. — 2001. — 33. — P.1747-1755.
5. Bicanic T, Meintjes G, Rebe H. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: A prospective study // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. — 2009. — 51. — P. 130-134.
6. Bouchardeau F, Laperche S, Pillonel J. et al. GB virus type C/HGV markers in HCV RNA-positive French blood donors: correlation with HCV genotypes and risk factors // Transfusion. — 2000. — 40. — P. 875-878.
7. Brinkman K, ter Hofstede H. J., Burger D. M. et al. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway // AIDS. — 1998. — 12. — P. 1735-1744.
8. Connick E., Lederman M. M., Kotzin B.L. et al. Immune reconstitution in the first year of potent antiretroviral therapy and its relationship to virologic response // J. Infect. Dis. — 2000. — 181. — P. 358-363.
9. French M. A. Immune reconstitution inflammatory syndrome: A reappraisal // Clin. Infect. Dis. — 2009. — 48. — P. 101-107.
10. Green H., Hay P., Dunn D. T., McCormack S. A prospective multicentre study of discontinuing prophylaxis for opportunistic infections after effective antiretroviral therapy // HIV Med. — 2004. — 5. — P. 278-283.
11. Hunt P. W., Deeks S. G., Rodriguez B. et al. Continued CD4 cell count increases in HIV-infected adults experiencing 4 years of viral suppression on antiretroviral therapy // AIDS. — 2003. — 17. — P. 1907-1915.
12. Jacobson M. A. Clinical implications of immune reconstitution in AIDS [Электронный ресурс] [http:// www.hivinsite.com](http://www.hivinsite.com)
13. Kirk O., Reiss P., Uberti-Foppa C. et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy // Ann. Intern. Med. — 2002. — 137. — P. 239-250.
14. Meintjes G., Wilkinson P. J., Morroni C. et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // AIDS. — 2010. — 24. — P. 2381-2390.
15. Mussini C., Pezzotti P., Miro J. M. et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study // Clin. Infect. Dis. — 2004. — 38. — P. 565-571.
16. Phillips P., Bonner S., Gataric N. et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up // Clin. Infect. Dis. — 2005. — 41. — P. 1483-1497.
17. 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. — 19. — P. 399-406.

Получено 8.02.2011

ЗАПАЛЬНИЙ СИНДРОМ ВІДНОВЛЕННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ — СТАН, ЩО ВИНИКАЄ У ВІДПОВІДЬ НА ВИСОКОАКТИВНУ АНТИРЕТРОВІРУСНУ ТЕРАПІЮ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ

А. І. Гоженко, В. С. Гойдик*, Н. С. Гойдик*, В. Н. Михальчук**

Державне підприємство “Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України”,
65039 Одеса

*Одеський обласний Центр з профілактики та боротьби зі СНІДом, 65031 Одеса

**Національна академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України, 04112 Київ

Описано розвиток запального синдрому відновлення імунної системи (ЗСВІС), що виник на фоні призначення високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) у ВІЛ - позитивних пацієнтів. Представлено дані про стан імунної системи, строки призначення ВААРТ і розвиток ЗСВІС. Висловлено припущення про можливу природу розвитку даного стану, а також запропоновано новий термін для позначення процесів, що відбуваються у даній категорії хворих, — синдром імунного рикошету, як такий, що більш точно відображає процеси, що відбуваються в імунній системі.

**IMMUNE RECONSTITUTION INFLAMMATORY SYNDROME — A CONDITION
ARISING IN RESPONSE TO HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY
IN HIV-INFECTED PATIENTS**

A. I. Gozhenko, V. S. Goydyk*, N. S. Goydyk*, V. N. Mihalchuk**

Sate Enterprise “Ukrainian Research Institute of the Transport Medicine Ministry of Health Ukraine”, 65039 Odessa

*Odessa Oblast AIDS Center, 65031 Odessa

**P. L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health Ukraine, 04112 Kyiv

Described is a development of inflammatory syndrome of reconstitution of immune system, occurring against the background of highly active antiretroviral therapy (HAART) at HIV-positive patients. The data on condition of the immune system, terms of HAART prescription and developments an inflammatory syndrome of reconstitution of immune system are presented. An assumption is made about possible nature of development of the above syndrome and a new term is offered to define the processes occurring at the given category of patients — a syndrome of an immune rebound — as it more exact reflects the processes occurring in the immune system.