

# СИНДРОМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИММУНИТЕТА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Е.В. Боева<sup>1,2</sup>, Н.А. Беляков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Антиретровирусная терапия (АРВТ), направленная на угнетение репликации ВИЧ, способствует росту количества CD4-лимфоцитов, а также частичному восстановлению или активации функции иммунной системы. Следствием является снижение частоты возникновения оппортунистических заболеваний, увеличение продолжительности и качества жизни людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ). Однако у некоторых пациентов с выраженной иммуносупрессией это может сопровождаться ухудшением состояния и рисками формирования синдрома восстановления иммунитета (СВИ), который проявляется в виде развития новых или ранее пролеченных оппортунистических, вторичных и обострением неинфекционных заболеваний на фоне вирусологически эффективной АРВТ. Частота развития СВИ колеблется в широких пределах, в случаях туберкулез-ассоциированного проявления может достигать 50%. Факторами риска развития СВИ являются низкое исходное количество CD4-лимфоцитов и высокое содержание РНК ВИЧ в крови, наличие оппортунистических инфекций в процессе начала АРВТ. В обзоре рассмотрены вопросы терминологии, другие возможные факторы риска развития синдрома, закономерности патологического процесса. Приведены эпидемиологическая статистика СВИ, патогенетические основы, варианты клинических и клинико-лабораторных проявлений осложнений. Рассмотрены критерии диагностики синдрома, а также необходимые условия для его возникновения. Особое внимание обращено к наиболее часто встречающимся оппортунистическим инфекциям, обуславливающих манифестацию СВИ, особенностям и полиморфизму клинических проявлений и профилактике их возникновения. На данный момент наблюдается учащение выявления ВИЧ-инфекции на поздних стадиях. Освещены лабораторные и клинические различия проявлений синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) и СВИ. В виду размытости диагностических критериев, в РФ специалисты редко выставляют СВИ в клинический или патологический диагнозы, поэтому проследить частоту встречаемости данного состояния достаточно сложно. Систематизированы клинические и лабораторные проявления, что позволяет на основании их совокупности формулировать этот диагноз. Профилактика СВИ заключается в разумном назначении антиретровирусных препаратов (АРВП). Необходимо проведение качественной и своевременной диагностики сопутствующих заболеваний инфекционной и неинфекционной природы перед началом АРВТ и в процессе лечения, назначение эффективной этиотропной терапии оппортунистических и вторичных инфекций. В целях улучшения прогноза течения ВИЧ-инфекции, предпочтительно раннее начало АРВТ при устойчивых показателях CD4-лимфоцитов и низком содержании РНК ВИЧ в крови.

**Ключевые слова:** ВИЧ, антиретровирусная терапия, иммунитет, оппортунистические заболевания, осложнения, синдром восстановления иммунитета.

---

**Адрес для переписки:**

Боева Екатерина Валериевна  
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, ФБУН НИИ  
эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.  
Тел.: 8 911 792-91-94.  
E-mail: kathrine.boeva@gmail.com

**Contacts:**

Ekaterina V. Boeva  
197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str., 14,  
St. Petersburg Pasteur Institute.  
Phone: +7 911 792-91-94.  
E-mail: kathrine.boeva@gmail.com

**Библиографическое описание:**

Боева Е.В., Беляков Н.А. Синдром восстановления иммунитета // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 2. С. 139–149. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-139-149

**Citation:**

Boeva E.V., Belyakov N.A. Immune reconstitution inflammatory syndrome // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2018, vol. 8, no. 2, pp. 139–149. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-139-149

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 17-54-30014.

© Боева Е.В., Беляков Н.А., 2018

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2018-2-139-149>

## IMMUNE RECONSTITUTION INFLAMMATORY SYNDROME IN HIV INFECTION

Boeva E.V.<sup>a,b</sup>, Belyakov N.A.<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Pavlov First State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> St. Petersburg Paster Institute, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Antiretroviral therapy (ART) leads to suppression of HIV replication, contributes to increase in the number of CD4-lymphocytes count and partial restoration or activation of the immune system. The consequence is a reduction of incidence of opportunistic diseases, increase in the duration and quality of life of people living with HIV (PLHIV). However, in some patients with severe immunosuppression, this may be accompanied by a worsening of the condition and risks of formation of the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), which manifests itself in the development of new or previously treated opportunistic, secondary and exacerbating non-infectious diseases against a virologically effective ART. The frequency of the development of IRIS varies widely, in cases of tuberculosis-associated manifestation it can reach 50%. Risk factors for the development of IRIS are low initial CD4-lymphocyte count and a high load of HIV RNA in the blood, the presence of opportunistic infections during the initiation of ART. Discussed terminology issues, other possible risk factors for the development of the syndrome, regularities of the pathological process are considered. Epidemiological statistics of IRIS, pathogenetic bases, variants of clinical and laboratory manifestations of complications are given. The criteria for diagnosis of the syndrome, as well as the necessary conditions for its occurrence, are considered. Particular attention is paid to the most common opportunistic infections that cause the manifestation of IRIS, the peculiarities and polymorphism of clinical manifestations and the prevention of their occurrence. Currently, there is an increasing incidence of HIV infection in the late stages. Laboratory and clinical differences in the manifestations of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and IRIS have been sanctified. In view of the blurring of the diagnostic criteria, in the Russian Federation specialists rarely expose IRIS to clinical or pathological diagnoses, therefore it is rather difficult to trace the frequency of occurrence of this condition. Clinical and laboratory manifestations are systematized, which allows to formulate this diagnosis on the basis of their totality. Prevention of IRIS is the prudent prescription of antiretroviral drugs. It is necessary to conduct a qualitative and timely diagnosis of concomitant diseases of infectious and non-infectious nature before the initiation of ART and during treatment, the appointment of effective etiotropic therapy for opportunistic and secondary infections. In order to improve the prognosis of HIV infection, preferably early onset of ART with stable CD4-lymphocyte counts and low HIV RNA levels in the blood.

**Key words:** HIV, antiretroviral therapy, immunity, opportunistic diseases complications, immune reconstitution inflammatory syndrome.

### Термины и определение

Синдром восстановления иммунитета (СВИ) [синдром восстановления иммунной системы (СВИС), синдром иммунной реконституции (СИР), воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС), Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), Immune restoration disease (IRD), Immune reconstitution syndrome (IRS)] развивается у ВИЧ-инфицированных пациентов с выраженной иммуносупрессией, сопровождается прогрессирующим ухудшением состояния, развитием новых или ранее пролеченных оппортунистических инфекций, вторичных и соматических заболеваний на фоне эффективной антиретровирусной терапии (АРВТ) в течении первых трех месяцев лечения [43, 44, 47].

Начало АРВТ у большинства ВИЧ-инфицированных пациентов приводит к угнетению репликации вируса, увеличению пула CD4-лимфоцитов и восстановлению протективной функции иммунной системы, в следствии чего снижается частота возникновения оппортунистических инфекций (ОИ) [46]. На этом построе-

на современная стратегия лечения больных с ВИЧ-инфекцией [5, 7].

Однако, у многих пациентов, начавших АРВТ, дисрегуляция иммунитета приводит к развитию СВИ. Отличительный признак синдрома — парадоксальное ухудшение на фоне уже ранее диагностированного инфекционного заболевания или развитие новой инфекционной патологии вскоре после начала терапии [20, 45].

Частота развития СВИ у пациентов, начавших АРВТ, составляет 10–32% [38, 41, 45, 47]. По некоторым данным частота развития туберкулез-ассоциированного СВИ достигает 45–50% [13]. Такой широкий процентный диапазон отчасти связан с:

- отсутствием общепринятых критериев и сложностями в диагностике;
- началом и составом схемы АРВТ;
- эпидемической обстановкой по туберкулезу;
- степени приверженностью больных к АРВТ;
- социальными условиями пациента и др. [30, 37].

## Факторы риска

Наличие оппортунистической инфекции в процессе начала АРВТ является достоверным фактором риска в развитии СВИ. Ранее диагностированные у пациента диссеминированные заболевания, такие как туберкулез и криптококкоз, до начала АРВТ значительно повышают риск развития СВИ. Крайне низкое исходное количество CD4-лимфоцитов (менее 50 кл/мкл) также способствует развитию тяжелых ОИ. Однако было отмечено, что формирование СВИ может происходить на фоне более высокого содержания CD4-лимфоцитов. Из этого следует, что не только низкий уровень CD4-лимфоцитов, но и несовершенство функционального статуса иммунной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов провоцирует манифестацию синдрома [30, 31, 44].

Нельзя исключить генетическую предрасположенность в развитии СВИ у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Синдром чаще встречается у мужчин и у лиц молодого возраста. Обсуждаются режимы АРВТ как факторы риска, связанные с отдельными группами препаратов [44].

Факторы, предрасполагающие к СВИ:

- продвинутая стадия заболевания (4Б, 4В);
- выраженная иммуносупрессия, снижение CD4-лимфоцитов в крови ниже 200 кл/мкл;
- большое количество РКН ВИЧ в крови (выше  $10^5$ );
- наличие оппортунистических и СПИД-ассоциированных инфекций, включая туберкулез;
- недостаточный интервал времени между лечением оппортунистических инфекций, вторичных заболеваний и началом АРВТ;
- наркопотребление, алкоголизм;
- асоциальный образ жизни.

## Патогенез СВИ

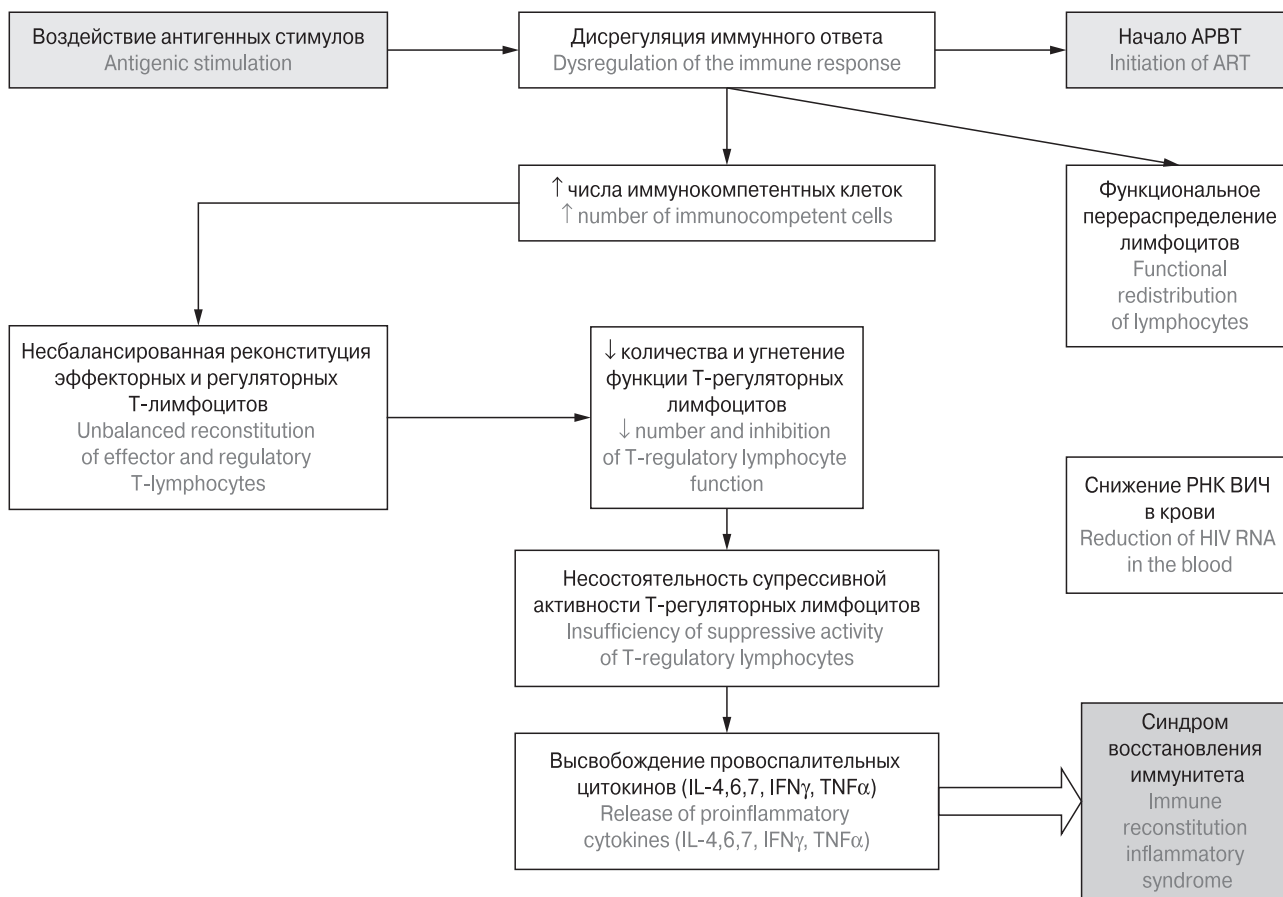
Иммунопатогенез синдрома до конца неясен и требует дополнительных исследований. Предполагается, что триггерным фактором развития СВИ является дисрегуляция иммунного ответа на воздействие антигенных стимулов на фоне начала АРВТ. Патофизиология процесса предполагает вовлечение нескольких факторов, таких как восстановление числа иммунокомпетентных клеток и функциональное перераспределение лимфоцитов, дефект в регуляторной функции, изменения Th-клеточного профиля, высокий уровень РНК ВИЧ, а также генетическая предрасположенность организма [32].

Во многом иммунопатогенез СВИ определяется наличием конкретного патогена. Развитие синдрома ассоциировано с CD4Th1-

опосредованным иммунным ответом с вовлечением в процесс CD4- и CD8-эффекторных клеток. Формирование СВИ связано с несбалансированной иммунной реконституцией эффекторных и регуляторных Т-клеток. Существуют два типа клеток, играющих важную роль в развитии синдрома: провоспалительные Th17-клетки и регуляторные Т-клетки. В норме Т-регуляторные Foxp3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> клетки поддерживают физиологическое равновесие и Т-клеточный гомеостаз, а также предотвращают избыточный воспалительный ответ. В процессе течения иммунной реконституции уменьшается количество и угнетается функция Т-регуляторных лимфоцитов, что приводит к несостоятельности их супрессивной активности и к высвобождению провоспалительных цитокинов [48]. Предполагается, что значительный вклад в развитие СВИ приносят макрофаги и натуральные киллеры (НК-клетки), экспрессирующие на поверхность специфические молекулы, способные усиливать или подавлять их функцию. Особое место НК отводится в патогенезе герпес-ассоциированного СВИ. В свою очередь, нарушение активности макрофагов играет роль в развитии туберкулез-ассоциированного СВИ [17].

Парадоксальный ТБ-ассоциированный СВИ связан с активностью интерлейкинов (IL-4, IL-6, IL-7, IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$ ). В исследовании Haddow et al. [34] отмечен высокий уровень IFN $\gamma$  и СРБ в плазме крови у пациентов с развившимся СВИ на фоне латентно протекавшего туберкулеза и низкий уровень биомаркеров моноцитов и Т-клеточной активности у пациентом с парадоксальным ТБ-СВИ. Схожим течением обладает криптококк-ассоциированный СВИ, провоцирующий выработку провоспалительных цитокинов, включая Th1-цитокины. В проспективном исследовании Boulware et al. [27] отмечен повышенный уровень СРБ, IL-4 и IL-17 и низкий показатель эндотелиального фактора роста, гранулоцит-колониестимулирующего фактора и TNF $\alpha$  у пациентов до начала АРВТ и с последующим развитием ЦМВ-СВИ.

Не исключено, что развитие СВИ связано с наличием определенного лейкоцитарного антигенного профиля (HLA) и полиморфизмом генов регуляции цитокинов. ЦМВ-СВИ чаще развивается у носителей гена HLA-B44 и гаплотипа HLA-A2, B44, DR4. У пациентов с микобактериальным СВИ реже встречаются TNF $\alpha$  — 308\*2 и IL-6 — 174\*G. Эти аллели определяют низкую продукцию цитокинов. Наблюдения показали важную роль IL-12 в прогрессировании ЦМВ-СВИ, IL-6 и TNF $\alpha$  в развитии микобактериального СВИ [32, 43]. Основные процессы формирования СВИ представлены на рисунке 1.



**Рисунок 1. Основные процессы формирования синдрома восстановления иммунитета**

Figure 1. The main processes of the formation of the immune reconstitution syndrome

### Выявление и диагностика СВИ

Анализ отечественной литературы и клинических материалов, накопленных с момента повсеместного применения АРВТ, сопоставления их с материалом аутопсий людей, умерших на фоне ВИЧ, свидетельствует о том, что диагноз СВИ ставится достаточно редко. Это расходится с ростом летальных исходов на фоне АРВТ на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции, в том числе от туберкулеза и оппортунистических инфекций [1, 7, 11, 48].

В большинстве случаев гибель наступает в течении первого года или нескольких месяцев с начала АРВТ [7, 11, 14, 16, 19, 20, 48]. При анализе литературы возникает по меньшей мере несколько закономерных вопросов:

- терапия была неэффективной из-за схем лечения и препаратов;
- пациенты были в необратимом состоянии до начала АРВТ;
- развивался СВИ, но он не был выставлен, поскольку врачи, имея достаточную информированность в этом вопросе, не считают необходимым выходить за профессиональные стереотипы.

Скорее всего упомянутые вопросы имели свое присутствие и ретроспективно трудно

определились с каждым случаем в отдельности. Вероятно, по этой причине мы не имеем отечественной статистики и ссылаемся на наблюдения зарубежных коллег.

Исходя из общих представлений патогенеза СВИ, его можно рассматривать как фармакологически опосредованное острое воспаление, развивающееся на фоне подавленной активности иммунитета. При этом существуют определенные условия и клинические проявления, завершающиеся либо выздоровлением, либо гибелью от оппортунистических, вторичных инфекций и заболеваний.

В настоящее время существуют общие взгляды и особенности в трактовке СВИ. Рассмотрим варианты наиболее частых клинических проявлений, далее лабораторное подтверждение и предрасполагающие к СВИ факторы.

#### *Варианты клинических проявлений СВИ:*

- обострение вялотекущего заболевания после назначения АРВТ;
- манифестация ранее пролеченных заболеваний после начала АРВТ;
- проявление новых заболеваний с началом АРВТ;
- гибель в течении первых месяцев после начала АРВТ.

*Клинико-лабораторные проявления СВИ:*

- резкое ухудшение общего состояния с началом АРВТ;
- подъем температуры тела;
- быстрое восстановление CD4-лимфоцитов в крови;
- снижение количества РНК ВИЧ;
- признаки острого воспалительного процесса;
- рост противовоспалительных цитокинов.

*Клинические состояния, имитирующие проявления СВИ:*

- активация клинических проявлений без активации иммунитета;
- резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам;
- скрытое прекращение АРВТ больным;
- суперинфекция ВИЧ с устойчивой резистентностью;
- действие внешних факторов, отягощающих течение ВИЧ-инфекции (ПАВ, токсины, несовместимые препараты и др.);
- ухудшение клинической картины, совпадающее с назначением АРВТ по времени, но не по причинам.

На данный момент не существует абсолютных диагностических критериев СВИ. Это связано с полиэтиологичностью синдрома, нередко спровоцированного несколькими патогенетическими факторами.

Ниже представлены критерии диагностики СВИ, разработанные Френчем (2004) и Робертсоном (2006) [31, 37, 44].

*Критерии диагностики СВИ по Френчу (2004)*

Диагноз СВИ является определенным при наличии у пациента 2 больших критериев (А+Б) или 1 большого и 2 малых критериев.

*Большие критерии:*

А. Парадоксальное (атипичное) развитие оппортунистических инфекций и опухолей у пациентов с эффективной (иммунологически и вирусологически) АРВТ, проявляющееся в виде:

- локализованного заболевания;
- избыточной воспалительной реакцией;
- атипичной воспалительной реакцией в пораженных тканях;
- прогрессирования органной дисфункции и ухудшения течения ранее существующих заболеваний после достоверного клинического улучшения на фоне этиологического лечения перед началом АРВТ, исключая токсическое действие препаратов.

Б. Значительное снижение уровня вирусной нагрузки ВИЧ (РНК ВИЧ) более чем в 10 раз от первоначального количества.

*Малые критерии:*

- повышение количества CD4-лимфоцитов в крови после начала АРВТ;

- усиление иммунного ответа;
- спонтанное излечение заболевания в условиях продолжения АРВТ.

*Критерии диагностики СВИ по Робертсону (2006)**Обязательные критерии:*

- ухудшение течения воспалительных заболеваний;
- временная связь с началом АРВТ;
- отличие клинических симптомов от ранее выявленных и перенесенных заболеваний или типичное течение перенесенного инфекционного заболевания до начала АРВТ;
- значительное снижение уровня вирусной нагрузки ВИЧ (РНК ВИЧ) более чем в 10 раз от первоначальной концентрации.

*Вспомогательные критерии:*

- повышение уровня CD4-лимфоцитов в крови после начала АРВТ (> 25 кл/мкл);
- подтвержденное по материалам биопсии гранулематозное воспаление или нетипичная избыточная воспалительная реакция в тканях.

Следует обратить внимание на временную связь между началом АРВТ и возникновением заболевания, симптомы которого развиваются в течении первых 3 месяцев лечения ВИЧ-инфекции. Необходимы условия: клеточное восстановление иммунной системы и вирусологическая эффективность АРВТ, на фоне которого прогрессирует воспалительный процесс. Несмотря на то, что повышение количества CD4-лимфоцитов — неотъемлемое проявление СВИ, по мнению М.А. French et al. (2004), это не основной критерий диагностики. Восстановление числа CD4-лимфоцитов в крови не всегда является полноценным показателем иммунного статуса. В свою очередь, значительное снижение РНК ВИЧ в плазме является не менее важным индикатором развивающегося СВИ [31, 37].

## Инфекции и СВИ

Синдром восстановления иммунитета на фоне АРВТ связан с активацией микобактериальных, вирусных, грибковых и паразитарных оппортунистических инфекций. Воспалительный ответ иммунной системы может формироваться не только к жизнеспособным или нежизнеспособным патогенам, но и к резидуальным антигенам. Различают 2 варианта манифестации СВИ:

а) развитие воспалительного ответа на латентное, клинически не проявляющее себя до начала АРВТ заболевание;

б) «парадоксальное» обострение ранее диагностированного и пролеченного заболевания на фоне начала АРВТ [13].

Следует учитывать, что альтернативной причиной развития оппортунистических инфек-

ций и ухудшения состояния может быть низкая приверженность пациента к АРВТ и развитие лекарственной резистентности [37].

**СВИ и туберкулез.** Инфицирование *Mycobacterium tuberculosis* является наиболее распространенной причиной развития СВИ (8–50%) [12, 13, 15].

Различают следующие факторы риска развития ТБ-ассоциированного СВИ: короткий временной промежуток между началом противотуберкулезного лечения и АРВТ, низкий исходный уровень CD4-лимфоцитов, высокое содержание РНК ВИЧ в плазме крови, стремительное снижение РНК ВИЧ на фоне АРВТ. Большинство случаев развития ТБ-ассоциированного СВИ наблюдается в первые 2–3 недели от начала АРВТ, клинически это сопровождается ухудшением состояния пациента или появлением новых клинических и радиологических симптомов, таких как лихорадка, увеличение лимфатических узлов и появление свежих инфильтратов. ТБ-СВИ может также проявляться висцеральным и кожным абсцедированием, поражением ЦНС, перикардиальным выпотом, развитием острого респираторного дистресс-синдрома, дыхательной недостаточностью и острой почечной недостаточностью [3, 8, 12].

На данный момент рекомендуется присоединять АРВТ через 2–8 недель после начала лечения туберкулеза у пациентов с количеством CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл [5, 6, 9, 10, 15].

***Mycobacterium avium complex (MAC).*** Частота встречаемости MAC-ассоциированного СВИ около 3,5% среди пациентов с исходным уровнем CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл. MAC-ассоциированный СВИ развивается у пациентов с выраженной иммуносупрессией на фоне успешной АРВТ. Клинически синдром проявляется в первые 2–8 недель после начала АРВТ в виде лихорадки, увеличения лимфатических узлов, сопровождающегося болезненностью (69%). MAC-ассоциированный СВИ, как правило, протекает в локализованной форме, с возможным вовлечением в патологический процесс мягких тканей и опорно-двигательного аппарата [38, 42].

***Криптококк-ассоциированный СВИ*** протекает в виде менингита, лимфаденита, пневмонита и локализованных абсцессов. СВИ с вовлечением ЦНС диагностируют в 1,5% случаев у пациентов, начавших АРВТ, при уровне CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл. Как правило, он манифестирует в парадоксальной форме. Примерно 60% случаев СВИ развивается после первого месяца эффективной АРВТ. Специфические факторы развития криптококк-ассоциированного СВИ включают в себя: назначение АРВТ в кратчайший промежуток времени после начала лечения

криптококковой инфекции низкое число CD4-лимфоцитов (менее 100 кл/мкл); высокое исходное содержание РНК ВИЧ в плазме крови; высокий титр криптококкового антигена; лейкоцитоз и повышение уровня глюкозы в крови [26, 40, 48].

***Пневмоцистная пневмония (ПЦП)*** является одной из наиболее часто встречающихся оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов. Ухудшение состояния чаще происходит в первые 2–3 недели с момента начала АРВТ и проявляется возвратной лихорадкой, нарастающей гипоксией, свежими легочными инфильтратами на рентгенограмме. Факторы риска развития ПЦП-СВИ: тяжесть течения болезни и развитие гипоксии ( $PaO_2 < 70$  mmHg), раннее начало АРВТ и проведение гормональной терапии ПЦП до начала АРВТ [33, 36].

***Вирусные инфекции.*** Ульцерация кожи и слизистых оболочек, вызванные вирусом простого герпеса, и активация вируса папилломы человека (ВПЧ) часто являются проявлением СВИ. Опоясывающий герпес при СВИ, как правило, затрагивает не более одной анатомической области [5, 18, 29]. Нередко СВИ проявляется в виде ретинитов, витреитов и увеитов цитомегаловирусной (ЦМВ) этиологии. Зарегистрированы случаи развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) на фоне начала АРВТ, протекающей латентно или парадоксально [24, 46].

## СВИ и онкология

Учитывая этиологическую связь саркомы Капоши и неходжкинской лимфомы (НХЛ) с вирусными инфекциями (герпесвирус 8 типа и вирус Эпштейна–Барр), возможно их возникновение или ухудшение течения опухолевого процесса на фоне начала АРВТ. Обычно инициация АРВТ снижает частоту возникновения саркомы Капоши и НХЛ, однако, отмечены случаи развития саркомы вскоре после начала АРВТ. В последних исследованиях было показано, что СВИ может транзитивно увеличивать риск возникновения саркомы Капоши и НХЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов, и своевременное начало АРВТ — лучшая стратегия по предотвращению развития этих онкологических заболеваний [35, 39].

## Аутоиммунные заболевания и СВИ

На фоне начала АРВТ у некоторых пациентов могут развиваться и аутоиммунные заболевания, такие как болезнь Грейвса и саркоидоз, выступающие в качестве проявлений СВИ. В таких случаях необходимо производить диф-

ференциальную диагностику между саркоидозом и микобактериальным компонентом СВИ [2, 22, 28, 30].

## Течение и прогноз

Зарубежные авторы отмечают, что прогноз при развитии СВИ относительно благоприятный [41, 47, 48]. Отечественные исследователи, как было отмечено выше, неблагоприятные исходы в начале АРВТ и развитие оппортунистических инфекций и туберкулеза связывают с возможным проявлением СВИ [1, 4, 7, 8, 12, 25]. Летальность на фоне СВИ в первую очередь связана с особенностями патогена и макроорганизма. Худший прогноз для жизни имеют пациенты с поражением ЦНС, вызванными *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans* [23, 48].

В настоящее время необходимо учитывать различия в возможностях и тактике ведения больных с ВИЧ-инфекцией в нашей стране и западными европейскими и североамериканскими странами. Мы находимся на пике эпидемии с ростом заболеваемости, поздним выявлением ВИЧ и, соответственно, с поздним назначением АРВТ, недостаточным охватом лечения этой категории больных, с большим числом пациентов с коморбидными состояниями, включая туберкулез, наркоманию, вирусный гепатит и др. [1, 3, 4, 5, 7, 11, 16, 19, 23]. Совокупность этих факторов дополняет возможность негативного исхода СВИ или способствует его тяжелому течению. В этой связи при угрозе развития СВИ нельзя исключать вероятность его неблагоприятного прогноза.

## Профилактика и лечение

Существуют доказательства эффективности своевременного назначения АРВТ до развития тяжелого иммунодефицитного состояния и после непосредственного лечения оппортунистических заболеваний. Необходимо подвергать пациентов углубленным диагностическим исследованиям с целью выявления латентных и субклинических форм оппортунистических инфекций до начала АРВТ. Также следует своевременно выявлять пациентов с высоким риском развития синдрома, определять оптимальное время назначения и присоединения АРВТ у пациентов с уже имеющимися оппортунистическими инфекциями. В случае коинфекции ТБ и ВИЧ, ВОЗ рекомендует начинать АРВТ вскоре после формирования хорошей переносимости противотуберкулезной терапии, оптимальные сроки составляют не менее 2 недель и не более 8 недель после начала лечения туберкулеза [9, 10, 15, 38].

Важным составляющим ведением пациентов с СВИ является оптимальный подход к лечению ОИ. В случаях легкого течения синдрома

возможно назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, при более тяжелом течении рассматривается назначение глюкокортикостероидов. Следует помнить, что при некорректном лечении ОИ, сопутствующая гормональная терапия может ухудшить течение заболевания, привести к его генерализации и летальному исходу [41].

В случаях развития СВИ пациенты должны быть госпитализированы и курироваться подготовленными врачами-инфекционистами.

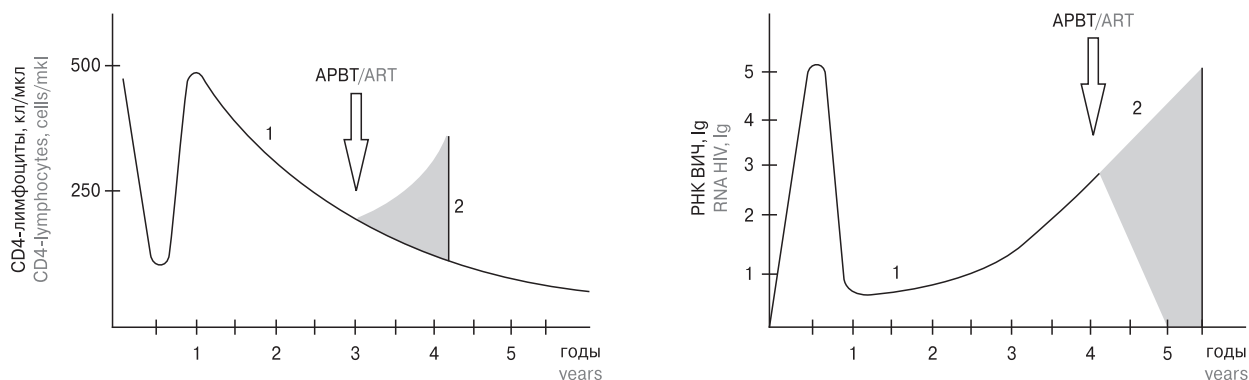
СВИ не всегда требует прерывания АРВТ. Во многом исход зависит от соблюдения баланса между началом АРВТ, лечением вторичных заболеваний и проведением поддерживающей терапии.

## СПИД и СВИ

Сопоставляя природу и проявления этих состояний, можно отметить общую особенность — развитие у больных в продвинутых стадиях оппортунистических инфекций или вторичных заболеваний. Их перечень совпадает по многим клиническим проявлениям, в частности воспалительным инфекционным заболеваниям, имеющим бактериальную, вирусную, грибковую природу, а также ВИЧ-обусловленным онкологическим болезням [42]. Тот и другой синдром характерен для пациентов с длительным анамнезом ВИЧ-инфекции, возможным сопутствующим употреблением психоактивных веществ и для лиц, ведущих асоциальный образ жизни [11]. У таких пациентов в процессе заболевания возможны по меньшей мере 3 сценария развития патологических процессов: успешное проведение АРВТ с пролонгированием жизни на годы, летальный исход без АРВТ через СПИД, и ухудшение состояния с возможным неблагоприятным исходом через СВИ, являющегося эквивалентом АРВТ-индуцированного СПИДа. Различия касаются лабораторных проявлений двух синдромов (рис. 2). В первом случае без АРВТ прослеживается характерная динамика изменений CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ в крови, отражающая развитие иммуносупрессии и активации репродукции ВИЧ. При СВИ в течении первых недель с начала АРВТ происходит излом кривых с активацией иммунитета и подавлением вирусной активности, что клинически проявляется ВИЧ-обусловленными заболеваниями.

## Заключение

Парадигма ведения ВИЧ-инфицированных пациентов заключается в раннем начале АРВТ, что в свою очередь приводит к уменьшению рисков развития СВИ. Однако в практике врача



**Рисунок 2. Неблагоприятные лабораторные проявления на фоне АРВТ у пациентов в стадии СПИД (1) и при развитии СВИ (2)**

Figure 2. Unfavorable laboratory manifestations in patients receiving ART in AIDS stage (1) and during immune reconstitution syndrome development (2)

**Примечание:** общая динамика CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ в крови при ВИЧ-инфекции показана сплошной линией, характерные для СВИ — обозначена серым цветом.

Note: the general dynamics of CD4-lymphocytes and HIV RNA in blood in HIV infection is shown by a solid line, characteristic of IRIS with gray color.

встречаются пациенты с продвинутой стадией иммуносупрессии и начало АРВТ так или иначе сопряжено с риском формированием СВИ. Усложняет ситуацию скрытое течение оппортунистических инфекций и ограниченные возможности в проведении диагностических мероприятий.

Начало АРВТ и активация иммунитета может сопровождаться появлением или усугублением оппортунистических, сопутствующих инфекций и заболеваний, приводящих к неблагоприятным исходам. К категории СВИ относятся те случаи, когда лабораторно подтверждаются подавление вирусной активности и увеличение CD4-лимфоцитов в крови, а ухудшение клиники ВИЧ-инфекции хронологически связано с назначением, изме-

нением схем или возобновлением АРВТ и происходит в течении первых месяцев лечения. Некоторые авторы обозначают четкие критерии СВИ, которые не во всех случаях можно проследить в виду клинического полиморфизма проявлений [30]. Вместе с тем даже в этих условиях полиморфизма при нехарактерных или противоречивых изменениях РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитов в крови с учетом: а) клинических проявлений; б) лабораторных проявлений; в) наличия предрасполагающих факторов; г) исключения имитирующих факторов и причин, можно диагностировать СВИ.

С точки зрения авторов настоящей публикации, этот диагноз необходимо выставлять в истории болезни или амбулаторные карты после указания на проводимую АРВТ.

## Список литературы/References

1. Азовцева О.В., Архипов Г.С., Архипова Е.И. Сравнительный анализ причин смертности ВИЧ-инфицированных больных // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2015. Т. 7, № 4. С. 86–91. [Azovtseva O.V., Arhipov G.S., Arkhipova E.I. A comparative analysis of causes of death in HIV infected patients. *VICH-infektsiya i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2015, vol. 7, no. 4, pp. 86–91. doi: 10.22328/2077-9828-2015-7-4-86-91 (In Russ.)]
2. Белов Б.С., Белова О.Л. ВИЧ-инфекция: ревматологические аспекты // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16, № 24. С. 1615–1618. [Belov B.S., Belova O.L. HIV-infection: rheumatological aspects. *Russkii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal*, 2008, vol. 16, no. 24, pp. 1615–1618. (In Russ.)]
3. Битнева А.М., Козлова Т.П., Савинцева Е.В. Особенности начала и течения синдрома восстановления иммунитета у больных туберкулезом легких // Проблемные науки. 2017. № 6 (19). С. 104–105. [Bitnyova A.M., Kozlova T.P., Savintseva E.V. Features of the onset and course of the immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with pulmonary tuberculosis. *Problemy nauki = Problem Sciences*, 2017, no. 6 (19), pp. 104–105. (In Russ.)]
4. Бойко А.В. Синдром восстановления иммунного ответа у больных с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ/СПИД // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2014. № 5 (7). С. 5–7. [Bojko A.V. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with co-infection tuberculosis/HIV/AIDS. *Vestnik Soveta molodyh uchjonyh i specialistov Cheljabinskoy oblasti = Bulletin of Council of Young Scientists and Specialists of Chelyabinsk Region*, 2014, no. 5 (7), pp. 5–7. (In Russ.)]
5. ВИЧ 2014/2015. Под ред. Хоффман К., Рокштро Ю.К. Гамбург: Medizin Fokus, 2015. 755 с. [VICH 2014/2015. Pod red. Hoffman K., Rokshtro Ju.K.]. *Hamburg: Medizin Fokus, 2015. 755 p.*



6. Загдын З.М. Профилактическое лечение туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2014. Т. 6, № 4. С. 17–23. [Zagdyn Z.M. Preventive TB treatment in HIV patients. *VICH-infektsiya i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2014, vol. 6, no. 4, pp. 17–23. doi: 10.22328/2077-9828-2014-6-4-17-23 (In Russ.)]
7. Захарова Н.Г., Дворак С.И., Плавинский С.Л. Причины неблагоприятных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших ВААРТ. Часть 1 // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2015. Т. 7, № 3. С. 48–54. [Zakharova N.G., Dvorak S.I., Plavinski S.L. The causes of unfavorable out-comes among patients taking HAART. Part 1. *VICH-infektsiya i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2015, vol. 7, no. 3, pp. 48–54. (In Russ.)]
8. Зими́на В.Н., Васильева И.А., Батыров Ф.А. Острое развитие туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов как проявления синдрома восстановления иммунитета у больных с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. 2010. Т. 87, № 4. С. 58–60. [Zimina V.N., Vasilieva I.A., Batyrov F.A. Acute development of tuberculosis of intrathoracic lymph nodes as manifestations of immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with HIV infection. *Tuberkulez i bolezni legkih = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, vol. 87, no. 4, pp. 58–60. (In Russ.)]
9. Зими́на В.Н., Кравченко А.В., Зюзя Ю.Р., Васильева И.А. Диагностика и лечение туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 240 с. [Zimina V.N., Kravchenko A.V., Zyuzya Yu.R., Vasil'eva I.A. Diagnostika i lechenie tuberkuleza v sochetanii s VICH-infektsiei [Diagnostics and treatment of tuberculosis in combination with HIV infection]. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 240 p.]
10. Корж Е.В. Современные взгляды на антиретровирусную терапию у больных с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. 2012. № 1 (8). С. 115–121. [Korz E.V. Modern opinions at antiretroviral therapy in patients with the tuberculosis/HIV co-infection. *Tuberkulez, legochnye bolezni, VICH-infekcija = Tuberculosis, pulmonary diseases, HIV infection*, 2012, no. 1 (8), pp. 115–121. (In Russ.)]
11. Леонова О.Н., Степанова Е.В., Беляков Н.А. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т. 9, № 1, С. 55–62. [Leonova O.N., Stepanova Y.V., Belyakov N.A. Severe and comorbid conditions in HIV patients: an analysis of adverse outcomes. *VICH-infektsiya i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, vol. 9, no. 1, pp. 55–62. doi: 10.22328/2077-9828-2017-9-1-55-64 (In Russ.)]
12. Маркелов Ю.М., Пахомова Е.В., Рожкова И.И. Особенности распространения и летальность больных с сочетанной инфекцией ВИЧ+ТБ в Карелии // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016. Т. 8, № 3. С. 65–73. [Markelov Yu.M., Pakhomova E.V., Rozhkova I.I. Distribution and mortality patterns in patients co-infected with HIV and TB in Karelia. *VICH-infektsiya i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2016, vol. 8, no. 3, pp. 65–73. doi: 10.22328/2077-9828-2016-8-3-65-73 (In Russ.)]
13. Матиевская Н.В. Воспалительный синдром восстановления иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов: факторы риска, клинические проявления, исходы, профилактика // Вестник Балтийского Федерального Университета им. И. Канта. Серия: естественные и медицинские науки. 2012. № 7. С. 44–51. [Matiyevskaya N.V. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV-infected patients: risk factors, clinical features, outcomes, prevention. *Vestnik Baltijskogo Federal'nogo Universiteta im. I. Kanta. Serija: estestvennye i medicinskie nauki = Bulletin of the Baltic Federal University I. Kant. Series: Natural and Medical Sciences*, 2012, no. 7, pp. 44–51. (In Russ.)]
14. Мусатов В.Б., Яковлев А.А., Савченко М.А., Соколова О.И. Летальные исходы у ВИЧ-инфицированных больных, имеющих неопределяемую вирусную нагрузку на фоне антиретровирусной терапии // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017. № 4 (21). С. 67–71. [Musatov V.B., Yakovlev A.A., Savchenko M.A., Sokolova O.I. Lethal outcomes in HIV positive patients with undetectable viral load on antiretroviral therapy. *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious diseases: news, opinions, training*, 2017, no. 4 (21), pp. 67–71. (In Russ.)]
15. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 608 с. [Pokrovskiy V.V. VICH-infektsiya i SPID: nacional'noe rukovodstvo [HIV infection and AIDS: national guidance]. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 608 p.]
16. Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Дмитриева М.И., Виноградова Т.Н., Козлов А.А. Анализ причин смерти ВИЧ-инфицированных в 2008–2010 гг. По материалам клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург // Казанский медицинский журнал. 2012. Т. 93, № 3. С. 522–526. [Rakhmanova A.G., Yakovlev A.A., Dmitrieva M.I., Vinogradova T.N., Kozlov A.A. Analysis of the causes of death in HIV-infected individuals in 2008–2010 according to the data of the Clinical Infectious Disease Hospital named after S.P. Botkin, St. Petersburg. *Kazanskij medicinskij zhurnal = Kazan Medical Journal*, 2012, vol. 93, no. 3, pp. 522–526. (In Russ.)]
17. Симбирцев А.С. Иммунопатогенез и перспективы иммуномодулирующей терапии ВИЧ-инфекции. Часть 1. Общие вопросы иммунологии и ВИЧ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т. 9, № 1. С. 22–35. [Simbirtsev A.S. Immunopathogenesis of and prospects for immunomodulatory therapy for HIV infection. Part 1. The general aspects of immunology and HIV. *VICH-infektsiya i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, vol. 9, no. 1, pp. 22–35. doi: 10.22328/2077-9828-2017-9-1-22-35 (In Russ.)]
18. Степанова Е.В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2009. 60 с. [Stepanova E.V. Gerpessvirusnye zabolevaniya i VICH-infektsiya [Herpesvirus and HIV infection]. St. Petersburg: Baltic Medical Education Center, 2009. 60 p.]
19. Степанова Е.В., Леонова О.Н., Пантелева О.В. Причины тяжелого течения и смертей у больных с ВИЧ и коинфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2014. Т. 6, № 4. С. 115–117. [Stepanova E.V., Leonova O.N., Panteleeva O.V. Causes of severe course and death in patients with HIV and co-infection. *VICH-infektsiya i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2014, vol. 6, no. 4, pp. 115–117. (In Russ.)]
20. Тищенко Т.В., Цыркунов В.М. Воспалительный синдром восстановления иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов: клинико-морфологические аспекты // Здравоохранение (Минск). 2017. № 10. С. 5–11. [Tishchenko G.V., Tsyrukunov V.M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients: clinical and morphological aspects. *Zdravoohranenie (Minsk) = Health (Minsk)*, 2017, no. 10, pp. 5–11. (In Russ.)]

21. Улюкин И.М. ВИЧ-инфекция: особенности восстановления иммунной системы на фоне специфической терапии туберкулеза // Клиническая патофизиология. 2017. Т. 23, № 2. С. 29–33. [Uliukin I.M. HIV-infection: features of immune reconstitution on the background of specific therapy of tuberculosis. *Klinicheskaja patofiziologija = Clinical Pathophysiology*, 2017, vol. 23, no. 2, pp. 29–33. (In Russ.)]
22. Черенько С.А., Матвеева С.Л. Причины нарушения тиреоидного гомеостаза при ко-инфекции туберкулез/ВИЧ // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. 2014. № 1 (16). С. 8–12. [Chereniko S.A., Matveeva S.L. Causes of thyroid dysfunction of homeostasis in co-infection with tuberculosis/HIV. *Tuberkulez, legochnye bolezni, VICH-infekcija = Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection*, 2014, no. 1 (16), pp. 8–12. (In Russ.)]
23. Шеломов А.С., Степанова Е.В., Леонова О.Н., Смирнова Н.Л. Оппортунистические заболевания как причины поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией // Журнал инфектологии. 2016. Т. 8, № 3. С. 107–115. [Shelomov A.S., Stepanova E.V., Leonova O.N., Smirnova N.L. Opportunistic diseases as the cause of damage to the central nervous system in patients with HIV-infection. *Zhurnal infektologii = Infectology Journal*, 2016, vol. 8, no. 3, pp. 107–115. (In Russ.)]
24. Шмидт Т.Е. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и другие неврологические проявления реактивации вируса JC // Неврологический журнал. 2014. Т. 19, № 4. С. 4–10. [Shmidt T.E. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other neurological symptoms of JC virus reactivation. *Nevrologicheskij zhurnal = Neurological Journal*, 2014, vol. 19, no. 4, pp. 4–10. (In Russ.)]
25. Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Савченко М.А. Причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2015. Т. 7, № 1. С. 84–88. [Yakovlev A.A., Musatov V.B., Savchenko M.A. Causes of death among HIV infected patients receiving antiretroviral therapy. *VICH-infektsiya i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2015, vol. 7, no. 1, pp. 84–88. doi: 10.22328/2077-9828-2015-7-1-84-89 (In Russ.)]
26. Bicanic T., Meintjes G., Rebe K., Williams A., Loyse A., Wood R., Hayes M., Jaffar S., Harrison T. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2009, vol. 51, no. 2, pp. 130–134. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181a56f2e
27. Boulware D.R., Meya D.B., Bergemann T.L., Wiesner D.L., Rhein J., Musubire A., Lee S.J., Kambugu A., Janoff E.N., Bohjanen P.R. Clinical features and serum biomarkers in HIV immune reconstitution inflammatory syndrome after cryptococcal meningitis: a prospective cohort study. *PLoS Med.*, 2010, vol. 7, no. 12: e1000384. doi: 10.1371/journal.pmed.1000384
28. Crum N.F., Ganesan A., Johns S.T., Wallace M.R. Graves disease: an increasingly recognized immune reconstitution syndrome. *AIDS*, 2006, vol. 20, no. 3, pp. 466–469. doi: 10.1097/01.aids.0000196173.42680.5f
29. Dunić I., Djurković-Djaković O., Vesić S., Zerjav S., Jevtović D. Herpes zoster as an immune restoration disease in AIDS patients during therapy including protease inhibitors. *Int. J. STD AIDS*, 2005, vol. 16, no. 7, pp. 475–478. doi: 10.1258/0956462054308404
30. French M.A. Immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, vol. 48, iss. 1, pp. 101–107. doi: 10.1086/595006
31. French M.A., Price P., Stone S.F. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*, 2004, vol. 18, no. 12, pp. 1615–1627.
32. George V., Harrison L., Roach M., Li X.D., Tierney C., Fischl M.A., Aberg J., Tebas P., Asmuth D.M., Pollard R.B., Godfrey C., Pahwa S. Associations of plasma cytokine and microbial translocation biomarkers with immune reconstitution inflammatory syndrome. *J. Infect. Dis.*, 2017, vol. 216, no. 9, pp. 1159–1163. doi: 10.1093/infdis/jix460
33. Gopal R., Rapaka R.R., Kolls J.K. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with pulmonary pathogens. *Eur. Respir. Rev.*, 2017, vol. 26, no. 143: e160042. doi: 10.1183/16000617.0042-2016
34. Haddow L.J., Moosa M.Y., Easterbrook P.J. Validation of a published case definition for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*, 2010, vol. 24, iss. 1, pp. 103–108. doi: 10.1097/QAD.0b013e32832ec1f4
35. Jaffe H.W., De Stavola B.L., Carpenter L.M., Porter K., Cox D.R. Immune reconstitution and risk of Kaposi sarcoma and non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected adults. *AIDS*, 2011, vol. 25, iss. 11, pp. 1395–1403. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283489c8b
36. Jagannathan P., Davis E., Jacobson M., Huang L. Life-threatening immune reconstitution inflammatory syndrome after Pneumocystis pneumonia: a cautionary case series. *AIDS*, 2009, vol. 23, iss. 13, pp. 1794–1796. doi: 10.1097/QAD.0b013e32832d9b20
37. Jevtović D.J., Salemović D., Ranin J., Pesić I., Zerjav S., Djurković-Djaković O. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.*, 2005, vol. 6, iss. 2, pp. 140–143. doi: 10.1111/j.1468-1293.2005.00277.x
38. Letang E., Almeida J.M., Miro J.M., Ayala E., White I.E., Carrilho C., Bastos R., Nhampossa T., Mendez C., Campbell T.B., Alonso P.L., Nanche D. Predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome-associated with Kaposi sarcoma in Mozambique: a prospective study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2010, vol. 53, pp. 589–597. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181bc476f
39. McCombe J.A., Auer R.N., Maingat F.G., Houston S., Gill M.J., Power C. Neurologic immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV/AIDS: outcome and epidemiology. *Neurology*, 2009, vol. 72, no. 9, pp. 835–841. doi: 10.1212/01.wnl.0000343854.80344.69
40. Morbidity and Mortality Weekly Report. 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. Eds. Kaplan J.E., Benson C., Holmes K.H., Brooks J.T., Pau A., Masur H. 2009, 58 (RR04), pp. 1–198. URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5804a1.htm> (15.05.2018)
41. Murdoch D.M., Venter W.D.F., Rie A.V., Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res. Ther.*, 2007, vol. 4, no. 9, 10 p. doi: 10.1186/1742-6405-4-9
42. Phillips P., Bonner S., Gataric N., Bai T., Wil-Cox P., Hogg R., O'Shaughnessy M., Montaner J. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, vol. 41, iss. 10, pp. 1483–1497. doi: 10.1086/497269
43. Sharma S.K., Dhoria S., Barwad P., Kad-Hiravan T., Ranjan S., Miglani S., Gupta D. A study of TB-associated immune reconstitution inflammatory syndrome using the consensus case-definition. *Indian J. Med. Res.*, 2010, vol. 131, pp. 804–808.

44. Sharma S.K., Soneja M. HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Indian J. Med. Res.*, 2011, vol. 134, no. 6, pp. 866–877. doi: 10.4103/0971-5916.92632
45. Shelburne S.A., Montes M., Hamill R.J. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2006, vol. 57, iss. 2, pp. 167–170. doi: 10.1093/jac/dki444
46. Vendrely A., Bienvenu B., Gasnault J., Thiebault J.B., Salmon D., Gray F. Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART-induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol.*, 2005, vol. 109, iss. 4, pp. 449–455. doi: 10.1007/s00401-005-0983-y
47. Walker N.F., Scriven J., Meintjes G., Wilkinson R.J. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV AIDS (Auckl.)*, 2015, vol. 7, pp. 49–64. doi: 10.2147/HIV.S42328
48. Wiesner D.L., Boulware D.R. Cryptococcus-related immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): pathogenesis and its clinical implications. *Curr. Fungal Infect. Rep.*, 2011, vol. 5, no. 4, pp. 252–261. doi: 10.1007/s12281-011-0064-8

---

**Авторы:**

**Боева Е.В.**, клинический ординатор кафедры социально значимых инфекций ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия; врач-инфекционист, зав. отделением хронической вирусной инфекции Северо-Западного Округного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

**Беляков Н.А.**, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой социально значимых инфекций ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия; главный научный сотрудник ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия; руководитель Северо-Западного Округного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

**Authors:**

**Boeva E.V.**, Resident of the Department of Socially Significant Infections, First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation; Infectious Disease Doctor, Head of Department of Chronic Viral Infection in North-West District Center for Prevention and Control of AIDS, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

**Belyakov N.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, RAS Full Member, Head of the Department of Socially Significant Infections, First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation; Chief Researcher of the Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation; Head of North-West District Center for Prevention and Control of AIDS, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

---

Поступила в редакцию 11.01.2018  
Отправлена на доработку 25.04.2018  
Принята к печати 30.04.2018

---

Received 11.01.2018  
Revision received 25.04.2018  
Accepted 30.04.2018