

# ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований науково-практичний  
спеціалізований журнал

№ 1(36)  
2019

Головний редактор **В.І. Петренко**

Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах та спеціалізованих каталогах Index Copernicus, Google Scholar, Science Index, Ulrich's Periodicals Directory, Scientific Indexing Services, ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa, CrossRef

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Україніка наукова» Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського, «Наукова періодика України»

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

#### Подяка

Глобальне бюро охорони здоров'я, Управління охорони здоров'я, інфекційних захворювань та харчування (HIDN) та Агентство США з міжнародного розвитку підтримали публікацію цього журналу шляхом фінансування проекту «Challenge TB» на умовах договору № AID-OAA-A-14-00029

Журнал опубліковано завдяки підтримці американського народу, наданої Агентством США з міжнародного розвитку (USAID) Зміст журналу є відповідальністю видавця та не обов'язково збігається з точкою зору USAID чи уряду Сполучених Штатів

**Tuberculosis  
Lung Diseases  
HIV Infection**

ЗАСНОВАНИЙ У ТРАВНІ 2010 РОКУ  
ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

КИЇВ // ПП «ІНПОЛ ЛТМ» // 2019 р.

ukrainian scientific  
and practical journal

[www.tubvil.com.ua](http://www.tubvil.com.ua)

# ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований науково-практичний спеціалізований журнал

## Реєстраційне свідоцтво

КВ № 16607-5079Р від 05.05.2010 р.

## Засновники

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця  
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

## Рекомендовано Вченою радою

НМУ імені О.О. Богомольця  
Протокол № 4 від 26.02.2019 р.

## Журнал включено

до Переліку наукових фахових видань  
України з медичних наук  
Додаток 9  
до наказу Міністерства освіти і науки  
України № 241 від 09.03.2016 р.

## Видавець

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 5460 від 15.08.2017 р.

## Відповідальний секретар

Берник О. М.

## Літературний редактор

Кульова В. К.

## Комп'ютерна верстка та дизайн

Корженівська А. В.

## Коректор

Теплюк В. М.

## Періодичність 4 рази на рік

Передплатний індекс 49508

## РЕДАКЦІЙНА РАДА

### Ботнару В. (Botnaru Victor)

(Chisinau, Moldova)

### Голубовська О.А. (Київ)

### Гришук Л.А. (Тернопіль)

### Гульчій О.П. (Київ)

### Дзюблик І.В. (Київ)

### Дужий І.Д. (Суми)

### Костик О.П. (Львів)

### Крижанівський Д.Г. (Дніпро)

### Леймане Вайра (Leimane Vaira)

(Рига, Латвія)

### Ліндквіст Ларс (Lindquist Lars)

(Худінге, Швеція)

### Майданник В.Г. (Київ)

### Макаревич О.Е. (Мінськ, Білорусь)

### Мацегора Н.А. (Одеса)

### Мюррей М. (Murphy M.) (Бостон, США)

### Островський М.М.

(Івано-Франківськ)

### Панасюк О.В. (Київ)

### Процюк Р.Г. (Київ)

### Ракішева А.С. (Алмати, Казахстан)

### Свінцицький А.С. (Київ)

### Сіренко І.О. (Харків)

### Сорока І.М. (Київ)

### Степаненко В.І. (Київ)

### Тарасюк О.О. (Львів)

### Тодоріко Л.Д. (Чернівці)

### Фещенко Ю.І. (Київ)

### Фланіган Тімоті П.

(Flanigan Timothy P.) (Провіденс,  
США)

### Хоростовська-Винімка І.

(Chorostowska-Wynimko Joanna)  
(Варшава, Польща)

### Хоффнер Свен (Hoffner Sven)

(Стокгольм, Швеція)

### Чаплінскас Саулюс (Chaplinskas

Saulius) (Вільнюс, Литва)

### Шевченко О.С. (Харків)

### Широбоков В.П. (Київ)

### Яворовський О.П. (Київ)

Секретар Шеремета Яна (sheremeta2807@gmail.com)

## Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»  
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК  
№ 1480 від 26.03.2003 р.  
Підписано до друку 7.03.2019 р.  
Замовлення № 0119ТЛ  
Ум. друк. арк. 11,85  
Формат 60×84/8  
Папір офсет. Друк офсет.  
Наклад — 1400 прим.

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники. Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Знаком □ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.

До друку приймаються наукові матеріали, які відповідають вимогам до публікацій у цьому виданні. Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

## Адреса редакції та видавця

01030, м. Київ,  
вул. М. Коцюбинського, 8а

Телефони: (044) 465-30-83,  
278-46-69, 309-69-13


E-mail: vitapol@i.com.ua

© Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2019  
www.tubvil.com.ua

© ПП «ІНПОЛ ЛТМ», 2019  
www.vitapol.com.ua

Журнал опубліковано завдяки підтримці американського народу, наданої Агентством США з міжнародного розвитку (USAID)

Зміст журналу є відповідальністю видавця та не обов'язково збігається з точкою зору USAID чи уряду Сполучених Штатів

 Надруковано на безкислотному папері



О.С. Шевченко<sup>1</sup>, В.І. Петренко<sup>2</sup>, Л.Д. Тодоріко<sup>3</sup>,  
О.О. Погорелова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>3</sup>ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»,  
Чернівці

## Синдром відновлення імунної системи: етіологія, патогенез, клінічні вияви

В умовах поширення захворюваності на ВІЛ-інфекцію у багатьох країнах світу та в Україні, зокрема, пізнього виявлення хворих та збільшення потужності антиретровірусної терапії лікарям усе частіше доводиться зустрічатися із синдромом відновлення імунної системи. Поліморфізм його виявів і відстроченість настання симптомів від початку антиретровірусної терапії ускладнюють вчасні діагностику цього патологічного стану та призначення адекватного лікування. У цій роботі проведено огляд літературних джерел із проблематики синдрому відновлення імунної системи та систематизовано особливості його етіології, патогенезу й клінічних виявів. Описано основні причини та механізми виникнення демаскуючої й парадоксальної форми синдрому відновлення імунної системи. Проаналізовано світові епідеміологічні дані щодо поширеності синдрому відновлення імунної системи та смертності від різних його форм. Розглянуто основні варіанти синдрому відновлення імунної системи, а саме туберкульоз-асоційований, криптокок-асоційований та асоційований із саркомою Капоші. Також описано найспецифічніші локалізації ураження, такі як центральна нервова система, шкіра та слизові оболонки. Описано критерії діагностики найпоширеніших форм синдрому відновлення імунної системи. Наведено основні рекомендації щодо лікування та профілактики синдрому відновлення імунної системи, які базуються на клінічних дослідженнях у світі, а також думки експертів щодо застосування певних методів лікування за різних станів, асоційованих із синдромом відновлення імунної системи. Визначено основні проблеми та подальші перспективи досліджень у цьому напрямку.

### Ключові слова

Синдром відновлення імунної системи, ВІЛ-інфекція, антиретровірусна терапія, опортуністичні інфекції.

### Етіологія і епідеміологія

Перші повідомлення про синдром відновлення імунної системи (СВІС) датуються початком застосування зидовудину, коли було описано виникнення лихоманки і лімфаденіту у пацієнта з нетуберкульозним мікобактеріозом на тлі ВІЛ-інфекції [19, 23]. Наступну серію випадків описано М.А. French та співавт. Йшлося про туберкульозний мікобактеріоз, спричинений *Mycobacterium avium-intracellulare*, з атипичною локалізацією. Ця серія випадків виникла після монотерапії зидовудином [18].

Вияви СВІС вкрай варіабельні і залежать від патогену, який виступає на перший план. Однак

можна виділити два основних типи СВІС-парадоксальний і демаскуючий (рис. 1).

У разі парадоксальної форми СВІС симптоми асоційовані з раніше діагностованою опортуністичною інфекцією, яка загострюється або рецидивує після початку антиретровірусного лікування. За демаскуючої форми СВІС після початку АРТ раніше опортуністична інфекція, яка не була діагностована, маніфестує з виразним запальним компонентом. Оскільки не існує специфічних тестів для діагностики СВІС, він є діагнозом вилучення і встановлюють його лише тоді, коли емпіричне лікування інших станів не дало позитивного ефекту.

Ще складніша ситуація спостерігається в разі демаскуючої форми СВІС, позаяк виникають певні труднощі в диференціальній діагностиці СВІС, і нової опортуністичної інфекції, яка може

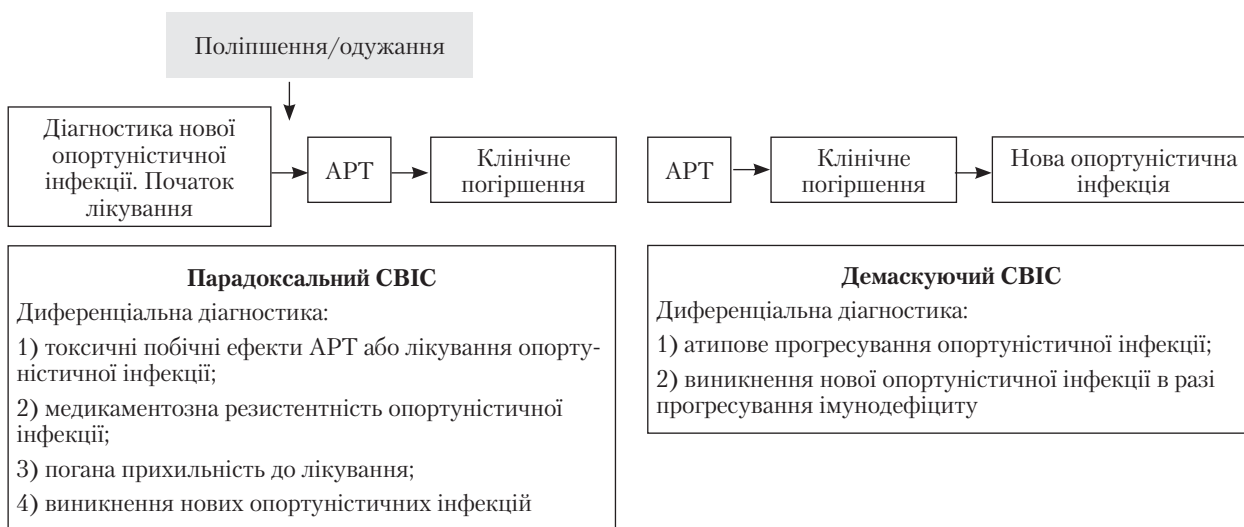


Рис. 1. Парадоксальний і демаскуючий синдром відновлення імунної системи

виникнути на тлі імунодефіциту, що спостерігається на початку АРТ. Деякі дослідники пропонують визначати опортуністичні інфекції, які виникають в перших 6 міс від початку АРТ, як демаскуючий СВІС [21, 38].

СВІС асоційований з безліччю інфекційних і неінфекційних агентів (табл. 1) [3, 10, 13, 14, 19, 20, 22, 24, 27, 31, 40, 43].

До основних факторів ризику розвитку СВІС належать виразна імуносупресія (низький рівень CD4<sup>+</sup>) і високий ступінь дисемінації опортуністичних інфекцій до моменту початку АРТ (табл. 2).

Загальна смертність від СВІС, за різними даними, становить 0–15% залежно від регіону проживання хворих, асоційованих опортуністичних інфекцій та рівня імуносупресії [1, 29, 37]. Найбільша летальність спостерігається при СВІС-асоційованому ураженні центральної нервової системи (ЦНС): при криптококовому менінгіті, асоційованому зі СВІС, рівень летальності становить у середньому 20,8%, при туберкульозному менінгіті – до 75% [2, 37, 48].

### Патогенез

На початку розвитку СВІС підвищується рівень прозапальних медіаторів – С-реактивного білка, цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-12, ФНП-α) [4, 5, 7, 11, 44].

Висока частота виникнення СВІС у пацієнтів із наднизьким рівнем CD4<sup>+</sup> і дисемінованими опортуністичними інфекціями до початку АРТ дає змогу припустити, що високе патогенне навантаження відіграє ключову роль у розвитку гіперергічних запальних реакцій на початку відновлення імунної системи [5, 7, 33].

Початок АРТ супроводжується швидким підвищенням концентрації CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів у периферичній крові. У низці публікацій опи-

сано гіперергічну СВІС-асоційовану відповідь у пацієнтів із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ [8, 9, 18, 32, 36]. Однак детальне дослідження Т-клітинної імунної відповіді на *M. tuberculosis* дало змогу виявити високий рівень виділення ІФН-γ у пацієнтів як з ТБ-СВІС, так і зі СВІС [17, 36, 47]. Крім того, у низці досліджень вказують на зниження регуляторної функції імунної системи, а саме рівня ІЛ-10, у пацієнтів зі СВІС [30, 42]. Продемонстровано зниження кількості рецепторів, що пригнічують натуральні кілери [9] і підвищення активності NK [12]. Натуральні кілери у пацієнтів із парадоксальним ТБ-СВІС демонстрували підвищену експресію CD107a – дегрануляційного маркера безпосередньо перед початком СВІС. Автори припустили, що підвищений лізис клітин, інфікованих *M. tuberculosis*, підвищує антигенне навантаження [41].

Не менш важливу роль, ніж CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцити, в розвитку СВІС відіграють моноцити, макрофаги і нейтрофіли. Ці клітини відповідальні за первинну клітинну імунну відповідь і беруть участь у формуванні гранульоми. На пізніх стадіях нелікованої ВІЛ-інфекції гранульоми зазвичай не формуються, проте в разі успішного початку АРТ розпочинається їхнє формування [51]. При цьому більшість смертельних випадків демаскуючого СВІС при ко-інфекції ТБ/ВІЛ спостерігається саме в разі інтенсивного формування макрофагальних легеневих інфільтратів [26]. Також при СВІС може спостерігатися гнійне запалення, асоційоване з підвищеною активністю нейтрофілів [25, 30]. Деякі дослідження вказують на підвищення вмісту цитокінів та хемокинів мієлоїдної природи [6, 39, 44], а також матриксних металопротеїназ (ММП), зокрема ММП-7 [15, 16, 45, 49, 50].

Таблиця 1. Клінічні особливості перебігу СВІС

Стан	Клінічні особливості
<b>Патогено-асоційовані</b>	
<b>Бактерії</b>	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Лихоманка, лімфаденіт, поширення легеневих інфільтратів, плевральний випіт, гепатомегалія, парадоксальний або демаскуючий туберкульозний менінгіт, туберкулома
Нетуберкульозні мікобактерії: <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> , <i>Mycobacterium genavense</i> , <i>Mycobacterium kansasii</i> , <i>Mycobacterium scrofulaceum</i> , <i>Mycobacterium xenopi</i>	Лихоманка, лімфаденіт (гнійний), легеневі інфільтрати, утворення каверн, виразні запальні зміни
БЦЖ	Дитячий вік, вакциноасоційоване ураження, місцева реакція, лімфаденіт
<i>Bartonella spp.</i>	Гранульоматозний спленіт
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Синдром Рейтера
<b>Віруси</b>	
Герпесвіруси:	
Цитомегаловірус	Увеїт, ретиніт
<i>Varicella zoster</i>	Оперізуючий лишай, енцефаліт, поперечний мієліт, стромальний кератит
<i>Herpes simplex</i> 1, 2	Виразки на шкірі і слизових об'єктах, енцефаломієліт
Вірус Ебштейна—Барр	Неходжкінські лімфоми, лімфома Беркітта
Герпесвірус-8	Саркома Капоші, хвороба Каслмана
Віруси гепатитів В і С	Гепатит, швидко прогресуючий цироз печінки
Поліомавіруси:	
JS-вірус	Парадоксальна (клінічне погіршення, прогресування уражень) або демаскуюча прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія
ВК-вірус	Менінгоенцефаліт
Контагіозний молоск	Гострі або рецидивуючі шкірні папули
Парвовірус В19	Енцефаліт, еритроblastopenія
Вірус папіломи людини	Бородавки (гострий початок/рецидив/прогресування)
<b>Гриби</b>	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Менінгіт з підвищенням внутрішньочерепного тиску, лімфаденіт, пневмоніт
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Демаскуюча пневмоцистна пневмонія, парадоксальне погіршення після початку лікування з наростанням гіпоксії, виникненням нових легеневих інфільтратів; зрідка — організуюча пневмонія
<i>Histoplasma spp.</i>	Гостра лімфаденопатія з утворенням нориць
<i>Candida spp.</i>	Зазвичай демаскуюча форма, слизово-шкірні ураження (рот, стравохід)
<i>Tinea corporis</i>	Запальні зміни шкіри
<b>Паразити</b>	
<i>Toxoplasma gondii</i>	Внутрішньочеребральні ураження (кільцеподібні тіні)
<i>Schistosoma mansoni</i>	Еозинофілія, ентерит, коліт, поліпоз кишечника
<i>Leishmania major</i>	Шкірні ураження, увеїт
<i>Leishmania infantum</i>	Шкірний лейшманіоз, вісцеральний лейшманіоз
<i>Leishmania braziliensis</i>	Ураження шкіри, слизових оболонок
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Гастроінтестинальні або дисеміновані ураження, пневмоніт, ентерит, еозинофілія, гепатит
Криптоспоридії	Термінальний ілеїт, дуоденіт, холангіт, виразки травного каналу
Мікроспоридії	Кератокон'юнктивіт
<b>Не патоген-асоційовані</b>	
<b>Автоімунні</b>	
Хвороба Граве, синдром Гієна—Барре, ревматоїдний артрит, поліміозит, системний червоний вовчак, рецидивуючий поліхондрит	Можливе виникнення нових автоімунних захворювань або загострення вже діагностованих
<b>Ураження шкіри</b>	
Еозинофільний фолікуліт, себорейний дерматит, акне	Запальні зміни
<b>Інші</b>	
Саркоїдоз	Виникнення або загострення гранульоматозного запалення (зазвичай через 12 міс від початку АРТ) у пацієнтів з CD4 <sup>+</sup> > 200, зазвичай легенева локалізація, можливі шкірні ураження (папули, вузлики) і/або інтраабдомінальні
Інтерстиційна лімфоїдна пневмонія	Лихоманка, респіраторний дистрес-синдром
СВІС-асоційоване ураження центральної нервової системи	Лейкоенцефалопатія, демієлінізація, набряк головного мозку

Таблиця 2. Фактори ризику розвитку СВІС

Група	Фактор
Асоційовані з організмом хворого	Низький рівень CD4 <sup>+</sup> на початку АРТ Опортуністичні інфекції до початку АРТ Генетична схильність (гени HLA-A, -B44, -DR4)
Асоційовані з патогеном	Ступінь дисемінації опортуністичної інфекції
Асоційовані з лікуванням	Нетривале лікування опортуністичної інфекції до початку АРТ Швидке зниження вірусного навантаження

Роль патоген-специфічної клітинно-опосередкованої імунної відповіді при СВІС відображено на рис. 2.

### Клініка

Період маніфестації симптомів СВІС варіабельний і найчастіше триває від кількох діб до 6 міс від початку АРТ. Початок зазвичай гострий, переважають симптоми запалення, які можуть бути генералізованими або локальними. У разі парадоксального СВІС симптоми раніше діагностованих опортуністичних інфекцій можуть рецидивувати або погіршуватися. Якщо до початку АРТ розпочато адекватне лікування опортуністичних інфекцій, симптоми можуть бути стертими. Клінічні особливості, асоційовані з різними формами СВІС, наведено в табл. 1.

### Лікування і профілактика синдрому відновлення імунної системи

Оскільки СВІС є переважно антиген-асоційованою патологією, лікування опортуністичних інфекцій та зниження антигенного навантаження є важливим аспектом терапії більшості форм СВІС [35]. Крім того, хворим часто потрібна під-

тримувальна терапія, така як інфузійна і кисень [34]. Ключовим аспектом у лікуванні хворого і відновлення імунної відповіді є АРТ, тому не рекомендують її переривати, а в разі виникнення лікарської взаємодії і лікарської токсичності важливо замінити деякі препарати. У разі скасування АРТ існує високий ризик прогресування опортуністичних інфекцій, а також розвитку АРТ-резистентності.

Крім того, в лікуванні як демаскуючого, так і парадоксального СВІС широкого поширення набули протизапальні препарати — нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і глюкокортикоїди. Рандомізовані контрольовані дослідження засвідчили високу ефективність перорального прийому преднізолону при ТБ-СВІС. Застосування глюкокортикоїдів при інших формах СВІС базується тільки на думках експертів. Використання системних кортикостероїдів на тлі ВІЛ асоційовано з низкою побічних ефектів, таких як реактивація герпес-вірусної інфекції, прогресування саркоми Капоші, кандидоз шкіри і слизових оболонок, а також гіперглікемія, гіпертензія, остеопороз, виразки шлунка [28, 35]. Отже, глюкокортикоїди слід застосовувати

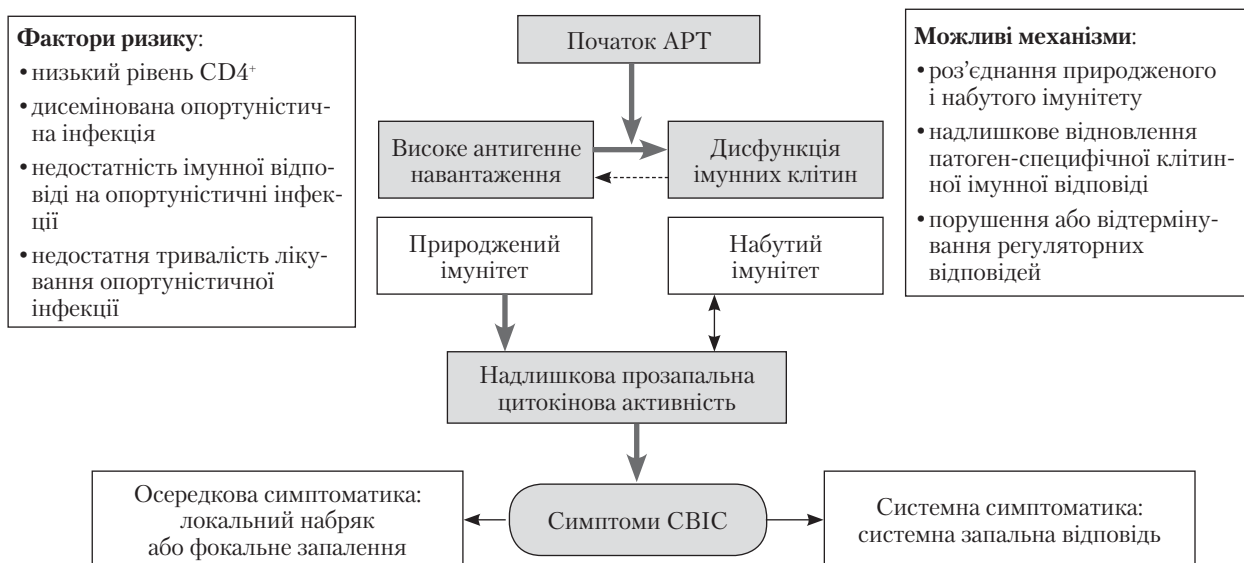


Рис. 2. Патогенез розвитку синдрому відновлення імунної системи



Таблиця 3. Клінічні характеристики СВІС при туберкульозі і криптококової інфекції

Показник	При туберкульозі	При криптококової інфекції
Захворюваність	2–54%	13–45%
Ключові фактори ризику	Недостатня тривалість протитуберкульозної терапії перед початком АРТ	Маркери грибового інфікування: фунгемія, високий титр криптококових антигенів
Початок	< 3 міс У середньому 14 діб	<12 міс У середньому 4–9 міс
Диференціальний діагноз	Медикаментозна стійкість ТБ Медикаментозна токсичність Інші опортуністичні інфекції Погана прихильність до лікування	Рецидив криптококового менінгіту Стійкість до флюконазолу Інші опортуністичні інфекції
Основні методи діагностики	Культуральне або молекулярно-генетичне дослідження на медикаментозну резистентність Тести для виявлення інших можливих опортуністичних інфекцій	Посів спинномозкової рідини для виявлення грибів (посів може бути негативним при терапії флюконазолом; позитивний результат культурального дослідження через 3 міс протигрибової терапії, ймовірно, свідчить про невдале лікування, ніж про СВІС)
Лікування	Преднізолон по 1,5 мг/кг 14 діб, потім по 0,75 мг/кг 14 діб	Оптимізація/посилення протигрибової терапії Терапевтичні спинномозкові пункції для зниження внутрішньочерепного тиску Глюкокортикостероїди за важкого перебігу, резистентного до інших видів терапії

тільки в разі тяжких форм СВІС, якщо немає протипоказань. За менш тяжких форм СВІС доцільно призначати НПЗП, однак не слід забувати про такі побічні ефекти, як ураження травного каналу і нефротоксичність.

Хоча ад'ювантна терапія глюкокортикостероїдами показана при деяких формах туберкульозу (зокрема, при туберкульозному менінгіті), ТБ-СВІС може розвинути на тлі їхнього прийому [33]. Профілактика СВІС базується на профілактиці опортуністичних інфекцій при пізніх формах ВІЛ-інфекції (наприклад, призначення котримоксазолу для запобігання пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*), регулярне проведення скринінгу для виявлення субклінічних виявів опортуністичних інфекцій (наприклад, визначення криптококового антигену в сироватці крові при рівні  $CD4^+ < 100$ ), зменшення можливих факторів ризику (див. табл. 2) і оптимальний початок АРТ.

Клінічні особливості СВІС при туберкульозі і криптококової інфекції описано в табл. 3.

### Туберкульоз-асоційований СВІС

ТБ-СВІС є найпоширенішою формою СВІС і спостерігається у 9,7–24,5% хворих на ТБ після початку АРТ [37].

Спостерігаються обидві форми ТБ-СВІС – парадоксальна і демаскуюча, однак парадоксальну форму описують частіше [47]. Парадоксальна форма ТБ-СВІС виявляється як повне або часткове погіршення респіраторних (кашель, задишка) і загальноінтоксикаційних (схуднення, нічна

пітливість, лихоманка) симптомів, а також виникають нові інфільтрати на рентгенограмі або збільшуються наявні. У разі парадоксальної форми ТБ-СВІС можливе ураження лімфовузлів, що супроводжується їхнім збільшенням і нагноєнням [35]. Ураження ЦНС часто летальне і виявляється виникненням і наростанням менінгеальної симптоматики, підвищенням внутрішньочерепного тиску внаслідок збільшення туберкулом головного мозку або внутрішньочерепних абсцесів [2]. Можливі виникнення епідуральних абсцесів, спондиліту, радикуломієлопатії [33]. Часто уражаються печінка і селезінка (гранульоматозне ураження, що призводить до гепатиту і/або мікроабсцесів), інші абдомінальні органи (лімфаденопатія, перитоніт), опорно-рухова система (моно-, поліартрит) [28]. У крові нарастає анемія, підвищується рівень С-реактивного білка.

Диференціальна діагностика ТБ-СВІС передбачає виявлення інших інфекційних захворювань (пневмонія, грип і т. ін.), демаскування інших опортуністичних інфекцій (наприклад, пневмоцистна пневмонія), побічних ефектів протитуберкульозних препаратів (наприклад, артропатія, зумовлена піразинамідом), розвиток мультирезистентного туберкульозу [28]. Позаяк лабораторні тести для діагностики ТБ-СВІС не розроблено, такий діагноз є діагнозом вилучення.

Рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження засвідчили ефективність глюкокортикостероїдів (1,5 мг/кг/добу 14 діб, потім 0,75 мг/кг/добу 14 діб), однак слід пам'ятати, що після

відміни їх симптоми СВІС можуть рецидивувати, що вимагає продовження курсу глюкокортикостероїдів. Імовірно, позитивний ефект при ТБ-СВІС можуть мати також інші імуномодельовальні препарати, такі як талідомід і монтелукаст, але їхню ефективність не досліджували в рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях [34, 35].

Основна профілактика розвитку ТБ-СВІС полягає в дотриманні часового інтервалу між початком протитуберкульозного і антиретровірусного лікування. У пацієнтів з рівнем  $CD4^+$  < 50 АРТ слід починати через 2 тиж після початку протитуберкульозного лікування. У пацієнтів з вмістом  $CD4^+$  > 50 АРТ — у проміжок від 2 до 8 тиж. У пацієнтів з туберкульозним менінгітом АРТ — через 8 міс [48].

Крім того, важливою складовою в профілактиці ТБ-СВІС є запобігання захворюванню на ТБ шляхом призначення ізоніазиду ВІЛ-інфікованим, особливо в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ [25].

### **Криптокок-асоційований синдром відновлення імунної системи**

Парадоксальний криптокок-асоційований СВІС виявляють у 13–45% ВІЛ-інфікованих, у яких починають АРТ після початку лікування криптококового менінгіту. В середньому симптоми СВІС реєструють через 4–9 тиж після початку АРТ, проте його можна відстрочити аж до року [7]. Зазвичай криптокок-асоційований СВІС супроводжується поверненням симптомів менінгіту (головний біль, ригідність потиличних м'язів, розлади зору, блювота) і появою інших симптомів ураження ЦНС (підвищення внутрішньочерепного тиску, непритомність, судоми, осередкова неврологічна симптоматика). Зрідка можуть спостерігатися лімфаденіт, пневмоніт, ураження очей [35].

Смертність при криптокок-асоційованому СВІС становить від 13 до 36% [7]. Ризик його виникнення підвищується у пацієнтів з високим вмістом криптококів у спинномозковій рідині, а також у випадках, коли не вдалося вилікувати криптококовий менінгіт до початку АРТ [34].

Криптокок-асоційована парадоксальна форма СВІС також є діагнозом вилучення, тому потрібно дослідити спинномозкову рідину для вилучення рецидиву криптококового менінгіту, а також менінгітів іншої етіології [35].

Через брак даних клінічних випробувань ведення пацієнтів з парадоксальною формою криптокок-асоційованого СВІС базується тільки на думках експертів. Найважливішим етапом у лікуванні є елімінація криптокока, що потре-

бує оптимізації антикриптококового лікування. Підвищення внутрішньочерепного тиску слід усувати регулярними терапевтичними спинномозковими пункціями. У тяжких випадках можливе застосування глюкокортикостероїдів. У пацієнтів із загрозовими для життя виявами СВІС глюкокортикостероїди потрібно негайно призначати в комбінації з амфотерицином В (для запобігання рецидиву криптококового менінгіту) [35].

Ранній початок АРТ (протягом 14 діб після лікування опортуністичної інфекції) був пов'язаний із меншою ймовірністю прогресування або смерті від СНІДу порівняно з початком АРТ після завершення лікування опортуністичної інфекції, без надмірного ризику СВІС [17, 32, 36, 47].

Демаскуючу форму криптокок-асоційованого СВІС реєструють у 1% хворих після початку АРТ та у 33% із криптококовою антигенемією на момент початку АРТ [12, 25, 26, 30, 41, 42, 51]. Критерії демаскуючої форми криптокок-асоційованого СВІС:

- лімфоцитоз > 50 клітин/мкл у спинномозковій рідині;
- персистуюче підвищення внутрішньочерепного тиску, рефрактерне до терапії;
- швидке наростання ураження ЦНС;
- гнійний лімфаденіт;
- пневмоніт;
- гранульоматозне запалення, що виявляється під час гістологічного дослідження [35].

Пацієнти з АРТ-асоційованим криптококозом повинні отримувати таке саме лікування, як і пацієнти, які не приймають АРТ:

- посилена протигрибкова терапія;
- терапевтичні спинномозкові пункції для зниження внутрішньочерепного тиску [48].

### **СВІС, асоційований із саркомою Капоші**

Саркома Капоші — найчастіше ВІЛ-асоційоване злоякісне захворювання, спричинене реплікацією герпес-вірусу 8-го типу [44]. Виявляється локалізованими або поширеними шкірно-слизовими гіперпігментованими ураженнями, часто з набряком, схильними до дисемінації з ураженням органів дихання та травлення [7]. Лікування обмежується відновленням імунної системи за допомогою АРТ, а також застосуванням цитотоксичної хіміотерапії в разі прогресування захворювання.

Парадоксальна форма СВІС, асоційованого із саркомою Капоші, виникає в 7–31% випадків після початку АРТ і виявляється через 1–22 тиж (у середньому через 12 тиж) після початку АРТ. Імовірність розвитку СВІС залежить від тяжкості



ураження, доступності лікування та рівня імуносупресії [29].

До факторів ризику СВІС, асоційованого із саркомою Капоші, належать:

- застосування АРТ як єдиної терапії саркоми Капоші;
- тяжке ураження саркомою Капоші на початку АРТ;
- рівень ВІЛ-1 РНК > 10<sup>5</sup> коп./мл;
- виявлення ДНК герпес-вірусу 8-го типу в плазмі крові [29].

Лікування СВІС, асоційованого з саркомою Капоші, передбачає системну хіміо- (ліпосомальні антрацикліни — доксорубіцин), променеви терапію в разі обструкції дихальних шляхів, АРТ. Призначати глюкокортикостероїди не рекомендують, бо вони можуть підвищувати реплікацію герпес-вірусу 8-го типу [28]. Профілактика СВІС полягає в використанні системної хіміотерапії перед призначенням АРТ.

### Ураження шкіри і слизових оболонок при СВІС

Ураження шкіри і слизових оболонок можуть бути спричинені вірусом простого герпесу, *Varicella zoster*, вірусом контагіозного моллюска, папіломавірусом людини, грибами (кандидоз, трихофітія) [38]. Можливі виникнення і посилення папульозних або вугрових висипань [38]. Лікування таких хворих передбачає елімінацію патогену, що зумовив ураження, і симптоматичну терапію.

### Ураження ЦНС при СВІС

Ураження ЦНС є причиною більшості смертей від СВІС [28]. До найпоширеніших варіантів ураження ЦНС при СВІС належать ТБ-СВІС, криптокок-асоційований СВІС, прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія і СВІС, асоційований із токсоплазмозом [24, 43]. Харак-

терними для СВІС-асоційованої мультифокальної лейкоенцефалопатії є підвищення контрастності уражених ділянок і мас-ефект, спричинений інтерстиціальним набряком [39].

СВІС-асоційоване ураження ЦНС також було описано у випадках, коли не виявляли опортуністичних інфекцій та з'явилося припущення, що перебудова імунної відповіді націлена на ВІЛ-білки в ЦНС або антигени носіїв, що в подальшому призводить до автоімунних процесів [6, 45]. Такий стан характеризується CD8<sup>+</sup>-інфільтрацією периваскулярних просторів і супроводжується високим ризиком летальності. Глюкокортикостероїдна терапія може бути ефективна в низці випадків [50].

### Висновки

У всьому світі підвищується рівень доступності антиретровірусної терапії, проте доти, доки АРТ будуть починати тільки за вираженої імуносупресії (CD4<sup>+</sup> < 50), синдром відновлення імунної системи залишатиметься серйозною проблемою. Клінічні вияви і епідеміологія багатьох його форм вивчені досить добре, проте досі не розроблено специфічних діагностичних тестів і не проведено рандомізованих клінічних випробувань, які допомогли б розробити ефективний алгоритм лікування згаданого синдрому. Профілактика синдрому відновлення імунної системи полягає в лікуванні ВІЛ-інфекції до настання виразної імуносупресії, профілактиці опортуністичних інфекцій на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції, діагностиці та лікуванні опортуністичних інфекцій до початку АРТ, оптимальному її початку. Лікування синдрому відновлення імунної системи складається насамперед із елімінації патогену і зниження антигенного навантаження. Також важливі патогенетичне і симптоматичне лікування, в низці випадків — застосування глюкокортикостероїдів.

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — О.С. Шевченко, В.І. Петренко; обробка матеріалу, написання тексту — О.О. Погорелова; редагування тексту — Л.Д. Тодоріко.

### Список літератури

1. Ablanedo-Terrazas Y., Alvarado-De La Barrera C., Reyes-Teran G. Towards a better understanding of Kaposi sarcoma-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *AIDS*.— 2013.— N 27.— P. 1667–1669. doi: 10.1097/QAD.0b013e328360106b.
2. Agarwal U., Kumar A., Behera D. et al. Infected with HIV: meningitis a potentially life threatening manifestation // *AIDS Res. Ther.*— 2012.— N 9 (1).— P. 17. doi: 10.1186/1742-6405-9-17.
3. Balkhair A., Ahamed S., Sankhla D. Masking immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): a report of five cases and review of the literature // *Sultan Qaboos Univ. Med. J.*— 2011.— N 11.— P. 95–103.
4. Barber D.L., Andrade B.B., McBerry C. et al. *Ucobacterium avium*-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *J. Immunol.*— 2014.— N 192.— P. 676–682. doi: 10.4049/jimmunol.1301004.
5. Boulware D.R., Bonham S.C., Meya D.B. et al. Paucity of initial cerebro spinal fluid inflammation in cryptococcal meningitis is associated with subsequent immune reconstitution inflammatory syndrome // *J. Infect. Dis.*— 2010.— N 202.— P. 962–970. doi: 10.1086/655785.
6. Boulware D.R., Hullsiek K.H., Puronen C.E. et al. Higher levels of CRP, D-dimer, IL-6, and hyaluronic acid before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or death // *J. Infect. Dis.*— 2011.— N 11.— P. 1637–1646. doi: 10.1093/infdis/jir134.

7. Boulware D.R., Meya D.B., Bergemann T.L. et al. Clinical features and serum biomarkers in HIV immune reconstitution inflammatory syndrome after cryptococcal meningitis: a prospective cohort study // *PLoS Med.*— 2010.— N 7.— P. e1000384. doi: 10.1371/journal.pmed.1000384.
8. Bourgarit A., Carcelain G., Martinez V. et al. Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients // *AIDS.*— 2006.— N 20.— P. 1–7. doi: 10.1097/01.aids.0000202648.18526.bf.
9. Bourgarit A., Carcelain G., Samri A. et al. Tuberculosis-associated immune restoration syndrome in HIV-1-infected patients involves tuberculin-specific CD4 Th1 cells and KIR-negative gammadelta T cells // *J. Immunol.*— 2009.— N 183.— P. 3915–3923. doi: 10.4049/jimmunol.0804020.
10. Calligaro G., Meintjes G., Mendelson M. Pulmonary manifestations of the immune reconstitution inflammatory syndrome // *Curr. Opin. Pulmon. Med.*— 2011.— N 17.— P. 180–188. doi: 10.1097/MCP.0b013e328344f692.
11. Conesa-Botella A., Meintjes G., Coussens A.K. et al. Corticosteroid therapy, vitamin D status, and inflammatory cytokine profile in the HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome // *Clin. Infect. Dis.*— 2012.— N 55.— P. 1004–1011. doi: 10.1093/cid/cis577.
12. Conradie E., Foulkes A.S., Ive P. et al. Natural killer cell activation distinguishes Mycobacterium tuberculosis-mediated immune reconstitution syndrome from chronic HIV and HIV/MTB coinfection // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.*— 2011.— N 3.— P. 309–318. doi: 10.1097/QAI.0b013e31822e0d15.
13. Dets P.D., Lockwood D.N. Leprosy occurring as immune reconstitution syndrome // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*— 2008.— N 102.— P. 966–968. doi: 10.1016/j.trstmh.2008.06.003.
14. Dhasmana D.J., Dheda K., Ravn P. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: pathogenesis, clinical manifestations and management // *Drugs.*— 2008.— N 68.— P. 191–208. doi: 10.2165/00003495-200868020-00004.
15. Elkington P.T., Green J.A., Friedland J.S. Analysis of matrix metalloproteinase secretion by macrophages // *Methods Mol. Biol.*— 2009.— N 531.— P. 253–265. doi: 10.1007/978-1-59745-396-7\_16.
16. Elkington P.T., Ugarte-Gil C.A., Friedland J.S. Matrix metalloproteinases in tuberculosis // *Eur. Respir. J.*— 2011.— N 2.— P. 456–464. doi: 10.1183/09031936.00015411.
17. Elliott J.H., Vohith K., Saramony S. et al. Immunopathogenesis and diagnosis of tuberculosis and tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome during early antiretroviral therapy // *J. Infect. Dis.*— 2009.— N 11.— P. 1736–1745. doi: 10.1086/644784.
18. French M.A., Mallal S.A., Dawkins R.L. Zidovudine-induced restoration of cell-mediated immunity to mycobacteria in immunodeficient HIV-infected patients // *AIDS.*— 1992.— N 6.— P. 1293–1297.
19. French M.A., Price P., Stone S.F. Immune restoration disease after antiretroviral therapy // *AIDS.*— 2004.— N 18.— P. 1615–1627.
20. Fukunaga A., Iwamoto Y., Inano S. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome mimics a relapse of AIDS-related Burkitt lymphoma // *Internal. Med.*— 2013.— N 52.— P. 2265–2269.
21. Huruy K., Mulu A., Mengistu G. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV/AIDS patients during highly active antiretroviral therapy in Addis Ababa, Ethiopia // *Jpn J. Inf. Dis.*— 2008.— N 61.— P. 205–209.
22. Intalaporn P., Poovorawan Y., Suankratay C. Immune reconstitution syndrome associated with parvovirus B19-induced pure red cell aplasia during highly active antiretroviral therapy // *J. Infect.*— 2006.— N 53.— P. 79–82. doi: 10.1016/j.jinf.2005.10.011.
23. Jacobson M.A., McGrath M.S., Joseph P. et al. Zidovudine-induced fever // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*— 1989.— N 2.— P. 382–388.
24. Lawn S.D. Immune reconstitution disease associated with parasitic infections following initiation of antiretroviral therapy // *Curr. Opin. Inf. Dis.*— 2007.— N 20.— P. 482–488.
25. Lawn S.D., Meintjes G. Pathogenesis and prevention of immune reconstitution disease during antiretroviral therapy // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*— 2011.— N 4.— P. 415–430. doi: 10.1586/eri.11.21.
26. Lawn S.D., Wainwright H., Orrell C. Fatal unmasking tuberculosis immune reconstitution disease with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: the role of macrophages // *AIDS.*— 2009.— N 1.— P. 143–145. doi: 10.1097/QAD.0b013e32831d2a98.
27. Lee C.H., Tzao C., Chang T.H. et al. Case of pulmonary cryptococcosis mimicking hematogenous metastases in an immunocompetent patient: value of absent 18F-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography/CT scan // *Korean J. Radiol.*— 2013.— N 14.— P. 540–543. doi: 10.3348/kjr.2013.14.3.540.
28. Leshe E. Evidence base for using corticosteroids to treat HIV-associated immune reconstitution syndrome // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*— 2006.— N 3.— P. 469–478. doi: 10.1586/14787210.4.3.469.
29. Letang E., Lewis J.J., Bower M. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi sarcoma: higher incidence and mortality in Africa than in the UK // *AIDS.*— 2013.— N 27.— P. 1603–1613. doi: 10.1097/QAD.0b013e328360a5a1.
30. Lim A., D'Orsogna L., Price P., French M.A. Imbalanced effector and regulatory cytokine responses may underlie mycobacterial immune restoration disease // *AIDS Res. Ther.*— 2008.— N 5.— P. 9. doi: 10.1186/1742-6405-5-9.
31. Lin R.J., Song J. An unusual cause of chest pain: Mycobacterium avium complex and the immune reconstitution inflammatory syndrome // *J. Hosp. Med.*— 2011.— N 6.— P. 309–311. doi: 10.1002/jhm.676.
32. Mahnke Y.D., Greenwald J.H., DerSimonian R. et al. Selective expansion of polyfunctional pathogen-specific CD4(+) T cells in HIV-1-infected patients with immune reconstitution inflammatory syndrome // *Blood.*— 2012.— N 119.— P. 3105–3112. doi: 10.1182/blood-2011-09-380840.
33. Marais S., Meintjes G., Pepper D.J. et al. Frequency, severity, and prediction of tuberculosis meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome // *Clin. Infect. Dis.*— 2013.— N 56.— P. 450–460. doi: 10.1093/cid/cis899.
34. Marais S., Wilkinson R.J., Pepper D.J., Meintjes G. Management of patients with the immune reconstitution inflammatory syndrome // *Curr. HIV/AIDS Rep.*— 2009.— N 3.— P. 162–171.
35. Meintjes G., Scriven J., Marais S. Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome // *Curr. HIV/AIDS Rep.*— 2012.— N 3.— P. 238–250. doi: 10.1007/s11904-012-0129-5.
36. Meintjes G., Wilkinson K.A., Rangaka M.X. et al. Type 1 helper T cells and FoxP3-positive T cells in HIV-tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2008.— N 178.— P. 1083–1089. doi: 10.1164/rccm.200806-858OC.
37. Muller M., Wandel S., Colebunders R. et al. IeDEA Southern and Central Africa. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.*— 2010.— N 10.— P. 251–261. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70026-8.
38. Novak R.M., Richardson J.T., Buchacz K. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: incidence and implications for mortality // *AIDS.*— 2012.— N 26.— P. 721–730. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283511e91.
39. Oliver B.G., Elliott J.H., Price P. et al. Mediators of innate and adaptive immune responses differentially affect immune restoration disease associated with Mycobacterium tuberculosis in HIV patients beginning antiretroviral therapy // *J. Infect. Dis.*— 2010.— N 11.— P. 1728–1737. doi: 10.1086/657082.
40. Passos L., Talhari C., Santos M. et al. Histoplasmosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *An. Bras. Dermatol.*— 2011.— N 86.— P. 168–172.

41. Pean P., Nerrienet E., Madec Y. et al. Cambodian Early versus Late Introduction of Antiretroviral Drugs (CAMELIA) study team. Natural killer cell degranulation capacity predicts early onset of the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV-infected patients with tuberculosis // *Blood*.— 2012.— N 14.— P. 3315–3320. doi: 10.1182/blood-2011-09-377523.
42. Seddiki N., Sasson S.C., Santner-Nanan B. et al. Proliferation of weakly suppressive regulatory CD4+ T cells is associated with over-active CD4+ T-cell responses in HIV-positive patients with mycobacterial immune restoration disease // *Eur. J. Immunol.*— 2009.— N 2.— P. 391–403. doi: 10.1002/eji.200838630.
43. Sun H.Y., Hung C.C., Colebunders R. The immune reconstitution inflammatory syndrome related to HIV co-infections: a review // *Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis.*— 2012.— N 31.— P. 919–927. doi: 10.1007/s10096-011-1413-9
44. Tadokera R., Meintjes G., Skolimowska K.H. et al. Hypercytokinaemia accompanies HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome // *Eur. Resp. J.*— 2011.— N 37.— P. 1248–1259. doi: 10.1183/09031936.00091010
45. Tadokera R., Meintjes G.A., Wilkinson K.A. et al. Matrix metalloproteinases and tissue damage in HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome // *Eur. J. Immunol.*— 2014.— N 1.— P. 127–136. doi: 10.1002/eji.201343593.
46. Tappuni A.R. Immune reconstitution inflammatory syndrome // *Adv. Dent. Res.*— 2011.— N 23 (1).— P. 90–96 doi: 10.1177/0022034511399915.
47. Tieu H.V., Ananworanich J., Avihingsanon A. et al. Immunologic markers as predictors of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV and tuberculosis coinfecting persons in Thailand // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.*— 2009.— N 11.— P. 1083–1089. doi: 10.1089/aid.2009.0055.
48. Torok M.E., Farrar J.J. When to start antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis // *N. Eng. J. Med.*— 2011.— N 365.— P. 1538–1540. doi: 10.1056/NEJMe1109546.
49. Volkman H.E., Pozos T.C., Zheng J. et al. Tuberculous granuloma induction via interaction of a bacterial secreted protein with host epithelium // *Science*.— 2010.— N 327.— P. 466–469. doi: 10.1126/science.1179663.
50. Walker N.F., Clark S.O., Oni T. et al. Doxycycline and HIV infection suppress tuberculosis-induced matrix metalloproteinases // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2012.— N 9.— P. 989–997. doi: 10.1164/rccm.201110-1769OC.
51. Walker N.F., Meintjes G., Wilkinson R.J. HIV-1 and the immune response to tuberculosis // *Future Virol.*— 2013.— N 1.— P. 57–80. doi: 10.2217/fvl.12.123.

О.С. Шевченко<sup>1</sup>, В.И. Петренко<sup>2</sup>, Л.Д. Тодорико<sup>3</sup>, О.А. Погорелова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

<sup>3</sup>ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

## Синдром восстановления иммунной системы: этиология, патогенез, клинические проявления

В условиях распространения заболеваемости ВИЧ-инфекцией во многих странах мира и в Украине, в частности, позднего выявления больных и увеличения мощности антиретровирусной терапии врачам все чаще приходится встречаться с синдромом восстановления иммунной системы. Полиморфизм его проявлений и отсроченность наступления симптомов от начала антиретровирусной терапии затрудняют своевременную диагностику этого патологического состояния и своевременное назначение адекватного лечения. В данной работе проведен обзор литературных источников по проблематике синдрома восстановления иммунной системы и систематизированы особенности его этиологии, патогенеза и клинических проявлений. Описаны основные причины и механизмы возникновения демаскирующей и парадоксальной формы синдрома восстановления иммунной системы. Проанализированы мировые эпидемиологические данные о распространенности синдрома восстановления иммунной системы и смертности от различных его форм. Рассмотрены основные варианты синдрома восстановления иммунной системы, а именно туберкулез-ассоциированный, криптококк-ассоциированный и ассоциированный с саркомой Капоши. Также описаны наиболее специфические локализации поражения, такие как центральная нервная система, кожа и слизистые оболочки. Описаны критерии диагностики наиболее распространенных форм синдрома восстановления иммунной системы. Приведены основные рекомендации по лечению и профилактике синдрома восстановления иммунной системы, основанные на проведенных клинических исследованиях в мире, а также мнения экспертов по применению определенных методов лечения при различных состояниях, ассоциированных с синдромом восстановления иммунной системы. Определены основные проблемы и дальнейшие перспективы исследований в этом направлении.

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

O.S. Shevchenko<sup>1</sup>, V.I. Pentrenko<sup>2</sup>, L.D. Todoriko<sup>3</sup>, O.O. Pohorielova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>HSEE of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

## The immune reconstitution inflammatory syndrome: etiology, pathogenesis, clinical manifestations

Increasing of HIV-infection incidence in many countries of the world and in Ukraine in particular, late identification of patients and an increase in the power of antiretroviral therapy requires the doctors to treat the immune reconstitution inflammatory syndrome. The polymorphism of its manifestations and the delay in the onset of symptoms from the start of antiretroviral therapy make it difficult to diagnose this pathological condition timely and prescribe adequate treatment. In this work, a review of the literature on the problems of the immune reconstitution inflammatory syndrome has been conducted and the characteristics of its etiology, pathogenesis and clinical manifestations have been systematized. The main causes and mechanisms of the appearance of the unmasking and paradoxical forms of the immune reconstitution inflammatory syndrome were described. The global epidemiological data on the prevalence of immune reconstitution inflammatory syndrome and mortality from its various forms were analyzed. The main variants of the immune reconstitution inflammatory syndrome, namely tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome, cryptococcus-associated immune reconstitution inflammatory syndrome, and immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma, are considered. The most specific lesion sites, such as the central nervous system, skin, and mucous membranes were described. The criteria for the diagnosis of the most common forms of the immune reconstitution inflammatory syndrome were summarized. The main recommendations for the treatment and prevention of the immune reconstitution inflammatory syndrome, based on the world clinical researches, as well as expert opinions on the use of certain treatment methods for various conditions associated with the immune reconstitution inflammatory syndrome were presented. The main problems and future prospects of research in this direction were identified.

**Key words:** immune reconstitution inflammatory syndrome, HIV-infection, antiretroviral therapy, opportunistic infections.

---

### Контактна інформація:

Шевченко Ольга Станіславівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри фізіотрії та пульмонології  
61022, м. Харків, просп. Науки, 4  
E-mail: diva5002007@yahoo.com

Стаття надійшла до редакції 13 лютого 2019 р.