

Улюкин Игорь Михайлович,
кандидат медицинских наук, научный сотрудник,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
Ulyukin Igor' Mikhailovich, PhD (Med.), Research Associate,
Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

Орлова Елена Станиславовна,
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Сечин Алексей Александрович,
начальник научно-исследовательской лаборатории,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИММУНИТЕТА ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Аннотация: В статье рассмотрены особенности синдрома восстановления иммунитета центральной нервной системы в процессе лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека в настоящее время, обсуждены некоторые перспективы лечения и медико-психологического сопровождения.

Abstract: The article discusses the features of the immune restoration syndrome of the central nervous system in the process of treating infection caused by the human immunodeficiency virus at the present time, and discusses some prospects for treatment and medical and psychological support.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; антиретровирусная терапия; синдром восстановления иммунитета центральной нервной системы; клинико-психологические нарушения; медико-психологическое сопровождение; санитарно-эпидемиологическое благополучие.

Keywords: HIV infection; antiretroviral therapy; central nervous system immune reconstitution syndrome; clinical and psychological disorders; medical and psychological support; sanitary and epidemiological well-being.

Введение

Считается, что в России за последние годы наблюдалось постепенное улучшение эпидемической ситуации по инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), обусловленное увеличением охвата контингентов лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией / СПИДом (ЛЖВС) специфической антиретровирусной терапией (АРВТ) [1, 2]. Вместе с тем, уровень заболеваемости этой патологией в субъектах Российской Федерации (РФ) носит мозаичный характер с формированием субъектов с высоким, умеренным и низким уровнями заболеваемости ВИЧ-инфекцией, что необходимо учитывать при анализе общей картины распространения данной болезни в целом по стране, субъектам РФ и федеральным округам [3]. Считается, что подтипы и рекомбинантные формы ВИЧ (в частности, наиболее распространённого в нашей стране его 1 типа) могут обладать различными клиническими характеристиками; это, в свою очередь, может привести к возникновению необходимости адаптации клинических рекомендаций по лечению ВИЧ-инфекции в соответствии с доминирующим подтипом в стране или регионе [4].



Цель исследования – анализ данных по особенностям синдрома восстановления иммунитета центральной нервной системы в процессе лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) в настоящее время, обсуждены некоторые перспективы лечения и медико-психологического сопровождения.

Материалы и методы. При проведении исследования в соответствии с его целью использовались подобранные по методологии поиска научные статьи, содержащиеся в отечественных и зарубежных научных базах.

Результаты и обсуждение

Хотя использование комбинированной АРВТ заметно улучшает иммунную функцию и прогноз у ЛЖВС, воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ) является значимым осложнением начала АРВТ [5, 6]. ВСВИ описывает этот синдром как совокупность симптомов и клинических особенностей, которые могут возникнуть у пациентов с ранее подавленным иммунитетом во время быстрого восстановления иммунной функции в присутствии патогена или чужеродного антигена. Небольшое количество CD4-лимфоцитов и высокая вирусная нагрузка в начале лечения ВИЧ-инфекции, а также диагноз оппортунистической инфекции являются наиболее значимыми факторами риска [6]; в этих условиях распространенность поражения центральной нервной системы (ЦНС) при ВСВИ в условиях ограниченных ресурсов точно неизвестна [7].

По разным данным, ВСВИ поражает четверть пациентов, начинающих АРВТ, и хотя ЦНС-ВСВИ является редким явлением по сравнению с поражением других систем органов (включая лимфатическую и легочную системы), он имеет самую высокую сопутствующую заболеваемость и смертность [8, 9], при этом осложнение может и через 27 дней после начала АРВТ [10]. Описаны две формы ВСВИ: так, парадоксальная ВСВИ проявляется рецидивом симптомов ранее распознанного и леченного, а демаскирующая ВСВИ проявляется воспалительной картиной вновь диагностированного коморбидного заболевания [11]; считается, что ВСВИ сложно отличить от прогрессирования основной оппортунистической инфекции.

Полагают, что туберкулез, криптококк и прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) являются наиболее частыми факторами, связанными с ЦНС-ВСВИ, хотя были выявлены и другие причины этого состояния [12]. В частности, высокий титр криптококкового антигена в сыворотке крови и уровень иммуносупрессии на момент начала АРВТ являются основными факторами риска парадоксального ВСВИ криптококкового генеза (это затрудняет принятие решения о сроках начала АРВТ [13], так как есть мнение о том, что у пациентов, получающих АРВТ более 6 месяцев, основным объяснением развития криптококкового менингита, является вирусологическая неудача, возникающая либо из-за неоптимальной приверженности лечению, либо из-за лекарственной устойчивости, а не из-за выявления ВСВИ [14]).

Туберкулез-ассоциированный ВСВИ (ТБ-ВСВИ) полагают наиболее распространенной формой ВСВИ в условиях высокого уровня коинфекции «ВИЧ-инфекция/туберкулез» [15], при том, что парадоксальный неврологический ТБ-ВСВИ может развиваться у пациентов в течение одного года после начала АРВТ [16], оптимальное время для начала которой у больных с ВИЧ-ассоциированным нейротуберкулезом остается неопределенным [17].

ПМЛ, демиелинизирующее заболевание головного мозга, вызываемое JC-полиомавирусом, встречается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [18], для диагностики которого необходимы вспомогательные данные (в частности, гистологические, лабораторные, инструментальные), которые часто недоступны в условиях ограниченных ресурсов [19]. По



разным данным, до 16% ЛЖВС развивают ПМЛ-ВСВИ после начала приема АРВТ, при этом среднее время от начала терапии составляет 4 недели для парадоксального ВСВИ и 7-8 недель для демаскирующего ВСВИ [20, 21].

Учитывая растущее количество доказательств того, что ЦНС является резервуаром ВИЧ, еще одним важным аспектом АРВТ является ее способность преодолевать гематоэнцефалический барьер и проникать в ткань головного мозга. Однако ЦНС представляет собой область с собственным иммунитетом, и немногие АРВ-препараты эффективны и обеспечивают эффективное проникновение. Вместе с тем, необходимо отдельно отметить и тот факт, что препараты различных схем АРВТ могут вызывать широкий спектр побочных нейротоксических эффектов, которые иногда приводят к проблемам с соблюдением режима лечения, его изменениям, а то и к отказу от терапии, что также влияет на ВСВИ [22-24]. Новые АРВ-препараты с хорошим проникновением в ЦНС и минимальной нейротоксичностью привлекательны, но часто недоступны в условиях ограниченных ресурсов, где АРВ-препараты старого поколения остаются основой лечения по финансовым соображениям [25].

В частности, ингибиторы интегразы ВИЧ (ралтегравир, долутегравир, элутегравир) лишь недавно стали доступны во многих странах с ограниченными ресурсами и в основном используются в этих условиях в качестве терапии третьей линии (т.н. терапии спасения) [26, 27]; хотя профиль побочных эффектов со стороны ЦНС в ряде случаев аналогичен тем, которые наблюдались при приеме ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ эфавиренца (нарушения сна, спутанность сознания и психические изменения), их частота значительно ниже, и на практике прекращение приема этих препаратов из-за побочных эффектов происходит редко.

Заключение

Неврологическая симптоматика, вызванная ВИЧ-инфекцией, продолжает обуславливать инвалидизацию и смертность больных, особенно в условиях ограниченных ресурсов, когда наблюдается выраженная иммуносупрессия у значительной части ЛЖВС. Вместе с тем показано, что одним из препятствий на пути к искоренению болезни является, вероятно, ЦНС как резервуар ВИЧ, что имеет важное значение в его персистенции в организме пациента. Кроме того, острое и хроническое воздействие ВИЧ-инфекции на нервную систему возрастных ЛЖВС оказывает синергетическое воздействие на развитие когнитивной дисфункции и цереброваскулярных заболеваний. Необходимо отметить и тот факт, что рост генетического разнообразия вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в России, делает актуальной проблему мутаций полиморфизма у вновь возникающих форм вируса [28], так как полагают, что их изучение (в ходе проведения новых терапевтических разработок) поможет снизить проблемы возникновения осложнений основного заболевания, выявить группы повышенного риска развития коморбидных заболеваний среди ЛЖВС (в том числе на фоне их лечения), откорректировать применяемые для лечения больных схемы медикаментозной терапии.

Список литературы:

1. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А., Коняева Е.И. Мониторинг безопасности антиретровирусных препаратов у пациентов с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021. Т. 13, № 1. С. 115–123. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-115-123>.
2. Gandhi R.T., Bedimo R., Hoy J.F., Landovitz R.J., Smith D.M., Eaton E.F., Lehmann C., Springer S.A., Sax P.E., Thompson M.A., Benson C.A., Buchbinder S.P., Del Rio C., Eron J.J. Jr., Günthard H.F., Molina J.M., Jacobsen D.M., Saag M.S. Antiretroviral Drugs for Treatment and



Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel // *JAMA*. 2023. Vol. 329, N. 1. P. 63-84. doi: 10.1001/jama.2022.22246.

3. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Розенталь В.В., Огурцова С.В., Степанова Е.В., Мельникова Т.Н., Курганова Т.Ю., Азовцева О.В., Симакина О.Е., Тотолян А.А. Эпидемиология ВИЧ-инфекции. Место мониторинга, научных и дозорных наблюдений, моделирования и прогнозирования обстановки // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11, № 2. С. 7–26. <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-7-26>.

4. Salvana E.M.T., Dungca N.T., Arevalo G., Li K., Francisco C., Penalosa C., Dela Tonga A., Leyritana K., Solante R., Tactacan-Abrenica R.J., Lim J., Alejandria M., Palaypayon N., Schwem B. HIV-1 Subtype Shift in the Philippines is Associated With High Transmitted Drug Resistance, High Viral Loads, and Fast Immunologic Decline // *Int. J. Infect. Dis.* 2022. N. 122. P. 936–943. doi: 10.1016/j.ijid.2022.06.048.

5. French M.A. Disorders of immune reconstitution in patients with HIV infection responding to antiretroviral therapy // *Curr. HIV/AIDS Rep.* 2007. Vol. 4, N. 1. P. 16–21. doi: 10.1007/s11904-007-0003-z.

6. Haddow L.J., Colebunders R., Meintjes G., Lawn S.D., Elliott J.H., Manabe Y.C., Bohjanen P.R., Sungkanuparph S., Easterbrook P.J., French M.A., Boulware D.R., International Network for the Study of HIV-associated IRIS (INSHI). Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions // *Lancet Infect. Dis.* 2010. Vol. 10, N. 11. P. 791–802. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70170-5.

7. Lesko C.R., Cole S.R., Zinski A., Poole C., Mugavero M.J. A systematic review and meta-regression of temporal trends in adult CD4 (+) cell count at presentation to HIV care, 1992–2011 // *Clin. Infect. Dis.* 2013. Vol. 57, N. 7. P. 1027–37. doi: 10.1093/cid/cit421.

8. Bahr N., Boulware D.R., Marais S., Scriven J., Wilkinson R.J., Meintjes G. Central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome // *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2013. Vol. 15, N. 6. P. 583-93. doi: 10.1007/s11908-013-0378-5.

9. Janssen S., Osbak K., Holman R., Hermans S., Moekotte A., Knap M., Rossatanga E., Massinga-Loembe M., Alabi A., Adegnika A., Meenken C., van Vugt M., Kremsner P.G., Meintjes G., van der Poll T., Grobusch M.P. Low incidence of the immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in Gabon: a prospective cohort study // *Infection*. 2017. Vol. 45, N. 5. P. 669-676. doi: 10.1007/s15010-017-1000-9.

10. Thambuchetty N., Mehta K., Arumugam K., Shekarappa U.G., Idiculla J., Shet A. The Epidemiology of IRIS in Southern India: An Observational Cohort Study // *J. Int. Assoc. Provid. AIDS Care*. 2017. Vol. 16, N. 5. P. 475-480. doi: 10.1177/2325957417702485.

11. Narayanan S., Banerjee C., Holt P.A. Cryptococcal immune reconstitution syndrome during steroid withdrawal treated with hydroxychloroquine // *Int. J. Infect. Dis.* 2011. Vol. 15, N. 1. e70–3. doi: 10.1016/j.ijid.2010.09.006.

12. van Bilsen W.P.H., van den Berg C.H.S.B., Rijnders B.J.A., Brinkman K., Mulder J.W., Gelinck L.B.S., Hoepelman A.I.M., Wit F.W.N.M., van de Beek D., Prins J.M. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients // *AIDS*. 2017. Vol. 31, N. 10. P. 1415-1424. doi: 10.1097/QAD.0000000000001492.

13. Boulware D.R., Meya D.B., Muzoora C., Rolfes M.A., Huppler Hullsiek K., Musubire A., Taseera K., Nabeta H.W., Schutz C., Williams D.A., Rajasingham R., Rhein J., Thienemann F., Lo M.W., Nielsen K., Bergemann T.L., Kambugu A., Manabe Y.C., Janoff E.N., Bohjanen P.R., Meintjes G., COAT Trial Team. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370, N. 26. P. 2487-98. doi: 10.1056/NEJMoa1312884.

14. Rhein J., Hullsiek K.H., Evans E.E., Tugume L., Nuwagira E., Ssebambulidde K., Kiggundu R., Mpoza E., Musubire A.K., Bangdiwala A.S., Bahr N.C., Williams D.A., Abassi M.,



Muzoora C., Meya D.B., Boulware D.R., ASTRO-CM study team. Detrimental Outcomes of Unmasking Cryptococcal Meningitis With Recent ART Initiation // *Open Forum Infect. Dis.* 2018. Vol. 5, N. 8. ofy122. doi: 10.1093/ofid/ofy122.

15. Agarwal U., Kumar A., Behera D., French M.A., Price P. Tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome in patients infected with HIV: meningitis a potentially life threatening manifestation // *AIDS Res. Ther.* 2012. Vol. 9, N. 1. P. 17. doi: 10.1186/1742-6405-9-17.

16. Asselman V., Thienemann F., Pepper D.J., Boule A., Wilkinson R.J., Meintjes G., Marais S. Central nervous system disorders after starting antiretroviral therapy in South Africa // *AIDS.* 2010. Vol. 24, N. 18. P. 2871-6. doi: 10.1097/QAD.0b013e328340fe76.

17. Franke M.F., Robins J.M., Mugabo J., Kaigamba F., Cain L.E., Fleming J.G., Murray M.B. Effectiveness of early antiretroviral therapy initiation to improve survival among HIV-infected adults with tuberculosis: a retrospective cohort study // *PLoS Med.* 2011. Vol. 8, N. 5. e1001029. doi: 10.1371/journal.pmed.1001029.

18. Fournier A., Martin-Blondel G., Lechapt-Zalcman E., Dina J., Kazemi A., Verdon R., Mortier E., de la Blanchardiere A. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Unmasking or Worsening AIDS-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: A Literature Review // *Front. Immunol.* 2017. N. 8. P. 577. doi: 10.3389/fimmu.2017.00577.

19. Berger J.R., Aksamit A.J., Clifford D.B., Davis L., Korolnik I.J., Sejvar J.J., Bartt R., Major E.O., Nath A. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section // *Neurology.* 2013. Vol. 80, N. 15. P. 1430-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828c2fa1.

20. Tan K., Roda R., Ostrow L., McArthur J., Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids // *Neurology.* 2009. Vol. 72, N. 17. P. 1458–64. doi: 10.1212/01.wnl.0000343510.08643.74.

21. Sharma S.R., Hussain M., Habung H. Neurological manifestations of HIV-AIDS at a tertiary care institute in North Eastern India // *Neurol. India.* 2017. Vol. 65, N. 1. P. 64–68. doi: 10.4103/0028-3886.198203.

22. Robinson-Papp J., Simpson D.M. Neuromuscular diseases associated with HIV-1 infection // *Muscle Nerve.* 2009. Vol. 40, N. 6. P. 1043–53. doi: 10.1002/mus.21465.

23. Kallianpur A.R., Hulgán T. Pharmacogenetics of nucleoside reverse-transcriptase inhibitor-associated peripheral neuropathy // *Pharmacogenomics.* 2009. Vol. 10, N. 4. P. 623–37. doi: 10.2217/pgs.09.14.

24. Decloedt E.H., Maartens G. Neuronal toxicity of efavirenz: a systematic review // *Expert. Opin. Drug Saf.* 2013. Vol. 12, N. 6. P. 841–46. doi: 10.1517/14740338.2013.823396.

25. Bertrand L., Dygert L., Toborek M. Antiretroviral Treatment with Efavirenz Disrupts the Blood-Brain Barrier Integrity and Increases Stroke Severity // *Sci. Rep.* 2016; 6: 39738. doi: 10.1038/srep39738.

26. Penafiel J., de Lazzari E., Padilla M., Rojas J., Gonzalez-Cordon A., Blanco J.L., Blanch J., Marcos M.A., Lonca M., Martinez-Rebollar M., Laguno M., Tricas A., Rodriguez A., Mallolas J., Gatell J.M., Martinez E. Tolerability of integrase inhibitors in a real-life setting // *J. Antimicrob. Chemother.* 2017; 72 (6): 1752-1759. doi: 10.1093/jac/dkx053.

27. de Boer M.G., van den Berk G.E., van Holten N., Oryszcyn J.E., Dorama W., Moha D.A., Brinkman K. Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice // *AIDS.* 2016; 30 (18): 2831-2834. doi: 10.1097/QAD.0000000000001279.

28. Кузнецова А.И. Роль полиморфизма ВИЧ-1 в патогенезе // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2023. Т. 15, № 3. С. 26–37. doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-26-37.

