

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

безпечення об'єктивного відображення епідемічної ситуації з розширенням кількості обстежень осіб з груп високого ризику інфікування; підвищення рівня охоплення адекватною медичною допомогою, соціальною та психологічною підтримкою ВІЛ-інфікованих.

### DETERMINING OF THE FUTURE TRENDS OF HIV-INFECTION COUNTERACTION IN THE PRESENT EPIDEMIOLOGICAL SITUATION

V.F. Mariyevsky, S.I. Doan

*SUMMARY. The analysis of epidemiological surveillance of HIV-infection. It is shown that in Ukraine the main groups to be surveyed is pregnant and donors, whose share in the structure of screening studies more than 75 % and infection rate is under 0,15 and 0,24 %. At the same time, the person whose behavior is associated with a high risk of HIV infection examined in insufficient quantities.*

*Most HIV measured among persons with multiple unprotected sexual contacts with HIV-infected (17,5 %), persons deprived of liberty (9,9 %), injecting drug users (9,1 %), anonymously surveyed individuals (4,8 %), although the proportion of these groups in the total screening studies was within less than 1-2 %. Clinical examination is insufficient indicator of HIV (in 2012 – 68 %). Coverage dispensary groups immunological examination is within 10-30 %.*

*The necessity of introducing measures to ensure an objective reflection of the epidemic situation with the extension of surveys among high-risk groups, increasing coverage of HIV-infected adequate medical care, social and psychological support.*

**Key words:** system of epidemiological surveillance, HIV-infection, screening studies, preventive measures.

Отримано 11.10.2013 р.

© Гойдик В.С., Гойдик Н.С., Гоженко А.І., 2013  
УДК 616.98-616-08-039.75

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

## МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ ЗАПАЛЬНОГО СИНДРОМУ ВІДНОВЛЕННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ НА ТЛІ ПОЧАТКУ ВИСОКОАКТИВНОЇ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

Одеський обласний Центр з профілактики та боротьби за СНІДом, ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту», м. Одеса

*Описано розвиток запального синдрому відновлення імунної системи (ЗСВІС), що виникає у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з глибокою імуносупресією на тлі призначення високоактивної антиретровірусної терапії. Наведено визначення, діагностичні критерії, основні рекомендації по встановленню діагнозу ЗСВІС та тактиці його ведення. Також обґрунтована доцільність використання іншої назви для даного стану – «синдром імунного рикошету» як такої, що більш точно відображає процеси, які відбуваються в цей*

*час в організмі хворого. Авторами запропоновано метод оцінювання ризику розвитку синдрому імунного рикошету з метою покращення якості допомоги ВІЛ-інфікованим пацієнтам.*

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, СНІД, імуносупресія, запальний синдром відновлення імунної системи, синдром імунного рикошету.

Знання в області ВІЛ-інфекції удосконалюються так швидко, що деякі питання залишаються поза ува-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

гою практикуючих лікарів. Однак серед всього об'єму нової інформації є деякі моменти, які вимагають невідкладного ознайомлення. До них належить, на наш погляд, досить нове і недостатньо висвітлене у вітчизняній літературі явище – запальний синдром відновлення імунної системи. Відомо, що основним стандартом лікування ВІЛ-інфекції є застосування високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ). Призначення ВААРТ, враховуючи кількість пацієнтів, що її потребують, незабаром перестане бути прерогативою окремих лікарів, що працюють в спеціалізованих центрах з надання допомоги ВІЛ-інфікованим пацієнтам, тобто всі фахівці з інфекційних хвороб повинні будуть мати базові знання з даного питання, що дозволить вибрати правильну тактику ведення хворого.

Перші повідомлення про випадки атипичного перебігу різних опортуністичних захворювань, які розвинулися на тлі відновлення імунної відповіді у пацієнтів, що приймали впродовж декількох тижнів антиретровірусні препарати, стали з'являтися в зарубіжній літературі з 1996 р., коли було введено трикомпонентну антиретровірусну терапію [1, 2]. Було описано перебіг цитомегаловірусної (Jacobsen, 1997), туберкульозної, МАК-інфекції (Race, 1998). Через деякий час з'явилися роботи, що систематизували знання, отримані з цього питання, і висловлене припущення, що в основі усіх описаних захворювань лежить відновлення імунної відповіді на латентну інфекцію, що існувала до початку ВААРТ (DeSimone, 2000). Тоді ж було запропоновано загальну назву для цього стану – «синдром відновлення імунної системи», «синдром імунної реконституції», надалі – «запальний синдром відновлення імунітету». В нашій країні найбільше поширений термін «запальний синдром відновлення імунної системи» [3], нам же здається більш прийнятним термін «синдром імунного рикошету» (CIP), що підкреслює надмірність і парадоксальність процесів імунного відновлення.

В ході подальших досліджень встановлено, що ЗСВІС може розвинути у 5-10 % хворих, причому найчастіше цей стан розвивається у пацієнтів, чий рівень CD4 на момент призначення ВААРТ складав менше 200 мкл<sup>-1</sup> [4]. Істотну роль відіграють також високе вірусне навантаження (ВН) і швидкість відновлення імунітету (чим більша різниця між початковим рівнем CD4 і тим, що визначається після 1-2 міс. від початку ВААРТ, тим вища вірогідність розвитку ЗСВІС). Також необхідно зробити акцент на тому, що частіше за все ЗСВІС не є станом, який вимагає припинення ВААРТ, і не належить до її побічних ефектів [5].

У нашій країні ситуація, коли первинне звернення ВІЛ-інфікованого пацієнта відбувається у стадії клінічних проявів глибокого імунодефіциту, не є винятковою. Таким чином, знання і практичні рекомендації по веденню пацієнтів зі ЗСВІС будуть актуальні для спеціалістів різних напрямків.

Хоча чітке визначення запального синдрому відновлення імунної системи до сьогодні продовжує розроблятися, а його перебіг характеризується надзвичайно різноманітною симптоматикою, вирішення питання про те, чи належить захворювання, що розвивається у даного пацієнта, до ЗСВІС, є першочерговим в ході діагностичного пошуку. На користь ЗСВІС свідчить значне зростання числа CD4-лімфоцитів у момент розвитку клініки захворювання, наявність опортуністичної інфекції в анамнезі, а також використання в схемі ВААРТ інгібіторів протеази [6].

Клінічні симптоми захворювання, обумовленого ЗСВІС, переважно розвиваються в термін від 1 тижня до 3 місяців. У цей період активація імунної системи з посиленням специфічної імунної відповіді, значним зростанням рівня медіаторів запалення призводить до розвитку яскравої запальної реакції, в основі якої – пролікована або не діагностована раніше опортуністична інфекція (OI) – мікобактерійна, цитомегаловірусна, пневмоцистна, криптококова, токсоплазменна, тощо, при цьому прояви OI можуть відрізнятися від класичних.

Тактика та схеми лікування кожної з OI розроблені та викладені в національному протоколі [7]. За даними світової літератури, значно зменшити частоту ЗСВІС можна, відстрочивши призначення ВААРТ у пацієнтів з низькими і вкрай низькими показниками імунітету і діагностованими криптококовою, мікобактерійною, токсоплазменною інфекціями на 4-8 тиж. від початку антимікробної терапії. В той же час, при цитомегаловірусній інфекції початок антиретровірусної терапії можна не відкладати, оскільки ретиніт і вітреїт, що виникають при ЗСВІС, мають доброякісний перебіг [8-12].

Важливим моментом залишається збереження режиму прийому антиретровірусної терапії на час лікування, окрім випадків, пов'язаних з клінікою ЗСВІС, як то, наприклад, стійкий больовий синдром при цитомегаловірусному, герпетичному або кандидозному ураженні стравоходу до його припинення. Схеми лікування самої опортуністичної інфекції на фоні ЗСВІС не відрізняються від таких при звичайному веденні пацієнта, за винятком ширшого використання коротких курсів гормонотерапії, що призводять до скорочення термінів лікування хворого [13]. Ймовірно, в даному випадку деяка імуносупресивна дія кор-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тикостероїдів, опосередкована через зниження вироблення антитіл та медіаторів запалення, призводить до зменшення клінічних проявів і, отже, прискорює нормалізацію стану пацієнта.

### Пацієнти і методи

Серед загальної кількості пацієнтів, що проходили стаціонарне лікування в Одеському обласному центрі з профілактики і боротьби зі СНІДом (ОЦПБ СНІД), нами було виділено групу з 32 чол. з достовірно встановленим діагнозом синдрому імунного рикошету (СІР), з них 21 хворого (65,6 % від загальної кількості хворих з встановленим діагнозом СІР) було виписано з покращенням, в 11 випадках (34,4 % від загальної кількості хворих з встановленим діагнозом СІР) захворювання мало летальний кінець як наслідок загострення опортуністичних інфекцій на фоні відновлення імунітету.

Кількість чоловіків з встановленим діагнозом синдрому імунного рикошету складала 20 (62,5 % від загальної кількості хворих з СІР), жінок – 12 (37,5 %). Середній термін від встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції до моменту призначення ВААРТ складав 4,9 року, за винятком 3 хворих із задовоною ВІЛ-інфекцією. Рівень CD4<sup>+</sup>Т-лімфоцитів до початку терапії у 29 чол. був нижчим за 100 кл/мкл (90,6 %).

### Результати досліджень та їх обговорення

За структурою діагнози, які було розцінено як синдром імунного рикошету, розподілилися таким чином: прояви туберкульозної інфекції – 15 хворих (46,9 % від загальної кількості встановлених випадків СІР); токсоплазмоз головного мозку – 8 (25,0 %); криптококовий менінгіт/менінгоенцефаліт – 3 (9,4 %); генералізація кандидозу, в тому числі з проявами ураження ЦНС – 3 (9,4 %); загострення цитомегаловірусної інфекції – 1 (3,1 %); загострення герпетичної інфекції у вигляді оперізувального герпесу – 1 (3,1 %); загострення хронічного вірусного гепатиту С – 1 хворий (3,1 %).

При цьому до призначення антиретровірусної терапії прояви ОІ були у 21 чол., в 11 випадках клініка розвинулася вперше.

Як видно, серед проявів СІР переважає туберкульозна інфекція, що є логічним наслідком значного підвищення захворюваності на туберкульоз як загалом по країні, так і серед ВІЛ-інфікованих, динаміка захворюваності яких з деяким запізненням відтворює динаміку хвороби в загальній популяції [14]. Реактивація інфекції у успішно пролікованого раніше від туберкульозу хворого як результат СІР може проявлятися загостренням туберкульозного процесу у вигляді повернення старих або появи нових симптомів чи

рентгенологічного погіршення. При цьому курси гормональної терапії, що дозволяють полегшити перебіг синдрому імунного рикошету, доцільно застосовувати, лише впевнившись, що має місце саме СІР і погіршення стану пацієнта не пов'язано з резистентністю до протитуберкульозних препаратів.

У зв'язку з тим, що кінцевою метою при веденні хворого з вперше виявленою ВІЛ-інфекцією, який потребує призначення високоактивної антиретровірусної терапії, є досягнення максимальної компенсації порушень в роботі організму в цілому та імунної системи зокрема, важливим моментом є можливість швидко і з високим ступенем вірогідності оцінити можливість ризику розвитку у хворого синдрому імунного рикошету.

Для досягнення цієї мети нами було розроблено спосіб оцінювання ризику розвитку СІР, що дозволить спростити алгоритм прийняття рішення щодо умов призначення пацієнту ВААРТ.

Нижче наведено таблицю, в яку включено п'ять параметрів, такі як рівень CD4-Т-лімфоцитів, рівень вірусного навантаження, наявність в анамнезі опортуністичних інфекцій, наявність в анамнезі туберкульозу та епізодів лихоманки (таб. 1). Кожен з зазначених показників пропонується оцінювати від 0 до 2 балів.

Згідно отриманих після обстеження пацієнта даних, пропонується наступна інтерпретація результатів: 0-4 бали – низький рівень ризику розвитку СІР; 5-7 балів – середній рівень ризику розвитку СІР; 8-10 балів – високий рівень ризику розвитку СІР.

З вищенаведеного випливає, що СІР, вчасно встановлений і правильно пролікований, в значній частині випадків може мати сприятливий перебіг. За даними світової літератури, показники смертності пацієнтів, у яких розвинувся СІР, не перевищують показники смертності пацієнтів без цього синдрому (Park, 2006). Цей факт при вирішенні питання про призначення ВААРТ схиляє чашу ваг на користь призначення противірусної терапії за умови посиленого спостереження за пацієнтами з високим ризиком розвитку СІР.

### Висновки

1. Розвиток СІР – явище, що піддається прогнозуванню, медикаментозній корекції і при правильному веденні перебігає досить сприятливо.
2. СІР не є побічною дією антиретровірусної терапії і не слугує критерієм її відміни.
3. Частота виникнення СІР може бути зменшена за рахунок більш раннього виявлення пацієнтів з ВІЛ-інфекцією і, відповідно, призначення їм ВААРТ в терміни, коли імуносупресія не сягнула критичного рівня.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Оцінювання ризику розвитку синдрому імунного рикошету (CIP)

Показник	Дані на момент початку ВААРТ		
	2 бали	1 бал	0 балів
Рівень CD4-Т-лімфоцитів	Менше 50 кл./мкл	Від 50 до 150 кл./мкл	Більше 150 кл./мкл
Рівень вірусного навантаження	Вищий 500 000 РНК коп./мкл	Від 100 000 до 500 000	Менший 100 000 РНК коп./мкл
Наявність в анамнезі опортуністичних інфекцій	Більше 2	1-2	Відсутня
Туберкульоз в анамнезі	ВААРТ призначається на тлі щойно розпочатого лікування дисемінованого або мультирезистентного туберкульозу	Захворювання та/або рецидив туберкульозного процесу	Відсутній або один епізод малої форми туберкульозу
Лихоманка	Тривале або безперервне підвищення температури тіла до субфебрильних та/або фебрильних цифр протягом останніх 6 міс.	Епізоди підвищення температури тіла до субфебрильних цифр протягом останніх 6 міс.	Відсутня або наявні поодинокі уточнені епізоди (на фоні ГРВІ тощо)

4. Видається доцільною розробка окремих методичних рекомендацій з призначення ВААРТ, моніторингу динаміки відновлення імунної системи і лікування CIP у разі його розвитку для пацієнтів з вкрай низьким рівнем імунітету (CD4<100 кл./мкл) та/або з високим рівнем вірусного навантаження.

### Література

1. Immune reconstitution in the first year of potent antiretroviral therapy and its relationship to virologic response / [E. Connick, M.M. Lederman, B.L. Kotzin et al.] // J. Infect. Dis. – 2000. – N 181. – P. 358-363.
2. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options / M. David, D.F. Willem, V. Annelies, F. Charles // AIDS Research and Therapy. – 2007. – P. 4-9.
3. Наказ МОЗ України № 551 від 12.07.2010 «Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків».
4. French MA. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Reappraisal / M.A. French // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 48, N 1. – P. 101-107.
5. Jacobson M.A. Clinical Implications of Immune Reconstitution in AIDS. HIV In Site Knowledge Base Chapter / M.A. Jacobson // [http:// www.hivinsite.com](http://www.hivinsite.com) / InSite. – January, 2006.
6. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы – состояние, возникающее в ответ на высокоактивную антиретровирусную терапию у ВИЧ-инфицированных пациентов / А.И. Гоженко, В.С. Гойдык, Н.С. Гойдык, В.Н. Михальчук // Журнал НАМН. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 227-234.
7. Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків. – Київ, 2006. – С. 11-13.
8. Abgrall S. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era / S. Abgrall, C. Rabaud, D. Costagliola // Clin. Infect. Dis. – 2001. – N 33. – P. 1747-1755.

9. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study / [C. Mussini, P. Pezzotti, J.M. Miro et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2004. – N 38. – P. 565-571.

10. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up / [P. Phillips, S. Bonner, N. Gataric et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2005. – N 41. – P. 1483-1497.

11. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis: A Prospective Study / [Tihana Bicanic et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2009. – N 51. – P. 130-134.

12. Beishuizen S.J. Immune reconstitution inflammatory syndrome: immunopathogenesis, risk factors, diagnosis, treatment and prevention / S.J. Beishuizen, S.E. Geerlings // The Netherland J. Med. – 2009. – Vol. 67, N 10. – P. 327-331.

13. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome / [G. Meintjes et al.] // AIDS. – 2010. – N 24. – P. 2381.

14. Туберкулез и пневмонии у ВИЧ-позитивных пациентов: анализ заболеваемости / [В.С. Гойдык, Н.С. Гойдык, Л.И. Ковтунович и др.] // Туберкулез. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 1 (01). – С. 72-77.

### POSSIBILITIES OF INFLAMMATORY SYNDROME ORIGIN PROGNOSTICATION OF PROCEEDING IN IMMUNE SYSTEM ON BACKGROUND OF HIGH-ACTIVITY ANTIRETROVIRAL THERAPY BEGINNING

V.S. Hoydyk, N.S. Hoydyk, A.I. Hozhenko

*SUMMARY. Development of the «immune reconstitution inflammatory syndrome» (IRIS) that arises up in HIV-infected patients with a deep*

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*immunosuppression on a background setting of high active antiretroviral therapy is described in the article. Determination over, diagnostic criteria, basic recommendations, is brought on establishment of diagnosis of IRIS and tactics of his conduct. Also reasonable expediency of the use of other name for this state is a «syndrome of immune ricochet» as such, that represents processes that take place at this time in the organism of patient more exactly.*

*The method of evaluation of risk of development of syndrome of immune ricochet offers authors with the aim of improvement of quality of help of HIV – to the infected patients.*

**Key words:** HIV-infection, AIDS, immunosuppression, immune reconstitution inflammatory syndrome, syndrome of immune ricochet.

Отримано 20.11.2013 р.

© Капустін Ю.М., Жандарова Н.О., 2013  
УДК 616-036.1:578833.2:575.22

**Ю.М. Капустін, Н.О. Жандарова**

## **ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ГЕНЕТИЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ IL28B НА ПЕРЕБІГ HCV-ІНФЕКЦІЇ**

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України

*При дослідженні пацієнтів на варіанти поліморфізму гену IL28B (rs12979860 та rs8099917) з'ясовано, що для осіб зі спонтанним кліренсом (СК) більш характерними були генотипи CC (71,4 %) та TT (85,7 %) відповідно порівняно з іншими генотипами. Для осіб з хронічним гепатитом С (ХГС) значення цих алелей відповідало 54,5 та 72,7 %. Визначення поліморфізму гену IL28B є генетично детермінованим прогностичним фактором HCV-інфекції.*

**Ключові слова:** HCV-інфекція, спонтанний кліренс, прогностичний фактор, поліморфізм гена IL28B, генотипування.

Щороку у світі вірусом гепатиту С (ВГС, HCV) інфікується 3-4 млн людей та 350 тис вмирають від HCV-асоційованих хвороб печінки [1]. HCV-інфекція перебігає в 80-90 % випадків у формі хронічного гепатиту, інші 10-20 % хворих мають тенденцію до спонтанного одужання (СО) [2, 3]. В останні роки досягнуто великий успіх в аналізі прогностичних факторів спонтанного одужання та стійкої вірусологічної відповіді на проведену терапію, інтенсивно вивчаються генетично детерміновані чинники організму людини, які визначають схильність до сприятливого перебігу HCV-інфекції. Вони також впливають на здатність до спонтанного кліренсу (СК) вірусу після

інфікування [2, 4, 5]. У 2009-2010 рр. були опубліковані перші роботи, які показали, що знайдено новий генетично детермінований прогностичний фактор досягнення стійкої вірусологічної відповіді на стандартне лікування хронічного гепатиту С – варіант одонуклеотидних (точкових) поліморфізмів (SNP) гену людини інтерлейкін 28В (IL28В), що кодує інтерферон лямбда 3 типу (ІФН-λ 3). Він володіє сильною протівірусною дією і пригнічує реплікацію вірусу гепатиту С [2, 6-8]. Для оцінки прогнозу HCV-інфекції найчастіше використовується два основні SNP IL28В на локусах 19 хромосоми: rs12979860 та rs8099917. Однуклеотидні поліморфізми визначають різницю між людьми в певних генах. Залежно від нуклеотидів у цих локусах, виділені алелі С (цитозин), Т (тимін), G (гуанін) і відповідні генотипи: для rs12979860 – CC, CT, TT, а також TT, TG, GG для rs8099917. Сприятливими є SNP CC rs12979860 та TT rs8099917. Всі інші генотипи визначають негативний прогноз [7, 9, 10]. Отримані дані, що генотипи IL28В є незалежним і найбільш достовірним чинником, що впливає на частоту ранньої і стійкої вірусологічної відповіді на протівірусну терапію (ПВТ) серед інших факторів прогнозу [2, 11, 12]. Виявлено, що генотип CC пацієнтів порівняно з генотипами CT або TT достовірно збільшує частоту стійкої вірусологічної відповіді у